



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUIMICA**

**“LA RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO DE LAS VACUNAS PARA LA  
COVID 19 Y SU IMPORTANCIA EN EL ÉXITO DE LOS PROGRAMAS DE  
VACUNACIÓN”.**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**Susana Rosales Rojas**

**TUTOR: María del Socorro Alpízar Ramos.**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, 2023.**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Contenido**

	<b>Pág.</b>
<b>Planteamiento del Problema</b> .....	6
<b>Objetivo</b> .....	6
 <b>Capítulo 1</b>	
<b>1.</b> <b>Introducción</b> .....	6
 <b>Capítulo 2</b>	
<b>2.</b> <b>Generalidades</b> .....	7
<b>2.1.</b> <b>Evolución de las vacunas</b> .....	7
 <b>Capítulo 3</b>	
<b>3.</b> <b>Pandemia por SARS-CoV-2</b> .....	9
<b>3.1.</b> <b>Orígenes del SARS-CoV-2</b> .....	9
<b>3.2.</b> <b>SARS-CoV-2 y COVID-19</b> .....	10
<b>3.3.</b> <b>Estructura del SARS-Cov-2</b> .....	11
 <b>Capítulo 4</b>	
<b>4.</b> <b>Los desafíos durante el desarrollo de las vacunas</b> .....	13
<b>4.1.</b> <b>Diseño de una vacuna</b> .....	15
<b>4.1.1.</b> <b>Las diferentes plataformas vacunales</b> .....	15
<b>4.2.</b> <b>Estudios clínicos como parte del proceso de desarrollo de una vacuna</b> .....	17

## Capítulo 5

5.	Autorización Comercial y Distribución.....	19
5.1.	Procesos de autorización y/o aprobación acelerada de una vacuna.....	20
5.1.1.	¿Qué es una ARN?.....	20
5.1.1.1.	Autoridad Catalogada por la OMS.....	20
5.1.2.	El papel de las autoridades reguladoras en los procesos de aprobación acelerada de una vacuna.....	21
5.1.3.	Tipos de aprobación acelerada de una vacuna.....	23
5.1.3.1	Autorización de uso temporal (licencias) en Reino Unido.....	23
5.1.3.2	Autorización Condicional de Comercialización (ACC) o Mercadeo en la Unión Europea.....	24
5.1.3.3.	Autorización de Uso de Emergencia (EUA) en lugar de una licencia estándar (aprobación total) en Estados Unidos.....	25
5.1.3.4	Las ARNs en América Latina y el Caribe.....	26
5.1.4.	Autorización de Uso de Emergencia en México.....	28
5.2.	Buenas Prácticas Regulatorias (GRP).....	29
5.3.	Buenas Prácticas de Confianza (GRfP).....	29

## Capítulo 6

6.	Vacunas autorizadas.....	31
6.1.	Vacunas autorizadas por la OMS para su uso de emergencia.....	31
6.2.	Vacunas autorizadas por la OPS para su uso de emergencia.....	32
6.3.	Vacunas autorizadas para su uso de emergencia en México.....	33
6.3.1.	Características generales de las vacunas COVID-19 aprobadas y aplicadas en México según su plataforma de diseño.....	34
6.3.2.	¿Y la vacuna Patria?.....	58

## Capítulo 7

7.	Evaluación Beneficio-Riesgo de las vacunas.....	60
7.1.	Informe Periódico de Evaluación de Riesgo-Beneficio (PBRER).....	61
7.2.	Alcance del PBRER.....	62
7.3.	Relación del PBRER con otros documentos ICH.....	62
7.4.	Secciones o módulos que debe contener el PBRER de acuerdo a la ICH E2C(R2).....	63

## Capítulo 8

8.	Farmacovigilancia de las vacunas COVID-19: Importancia de la vigilancia continua.....	72
8.1.	Perfil de seguridad de las vacunas vs COVID-19.....	73
8.2.	Reacciones adversas.....	74
8.2.1.	Reacciones adversas comunes a las vacunas.....	74
8.3.	Reacciones adversas a las vacunas COVID-19 (panorama general).....	76
8.3.1.	Reacciones adversas a vacunas de ARNm: Comirnaty (Pfizer/BioNTech) y Moderna.....	77
8.3.2.	Reacciones adversas a vacunas de subunidades proteicas: Abdala.....	77
8.3.3.	Reacciones adversas a vacunas de vectores de adenovirus: AstraZeneca, Janssen, Gamaleya y CanSino Biologics.....	79
8.3.4.	Reacciones adversas a vacunas de virus inactivos: Coronavac.....	80
8.4.	Sistema de notificación de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI).....	81

## Capítulo 9

9.	¿Por qué es conveniente vacunarse?.....	83
----	---	----

9.1.	Cálculo del riesgo: medidas absolutas y relativas.....	84
9.2.	Eficacia vacunal.....	90
9.3.	Número Necesario para Tratar (NNT).....	91

## Capítulo 10

10.	Costos y Beneficios.....	94
10.1.	Comparativo de costos.....	97

## Capítulo 11

11.	El éxito de las campañas de vacunación.....	98
11.1.	Miedos y mitos sobre las vacunas.....	100
11.2.	Vacilación: Renuencia a la vacunación.....	101
11.3.	Infodemia.....	101
11.4.	Panorama actual en México.....	102
11.5.	Contexto global.....	102
12.	Conclusiones.....	104
13.	Lista de Referencias Bibliográficas.....	105

## Tablas.

<b>Tabla 1.</b>	<i>Clasificación de las vacunas según el enfoque o la plataforma de diseño.</i>	<b>15</b>
<b>Tabla 2.</b>	<i>Estudios clínicos en el campo de la vacunología.</i>	18
<b>Tabla 3.</b>	<i>Listado de vacunas de uso de emergencia autorizadas por la OMS.</i>	32
<b>Tabla 4.</b>	<i>Listado de vacunas de uso de emergencia autorizadas por la OPS.</i>	32
<b>Tabla 5.</b>	<i>Listado de vacunas de uso de emergencia autorizadas en México.</i>	33
<b>Tabla 6.</b>	<i>Vacunas de RNAm: Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19.</i>	34
<b>Tabla 7.</b>	<i>Vacunas de RNAm: Vacuna Moderna.</i>	38

<b>Tabla 8.</b>	<i>Vacunas de subunidades proteicas: Vacuna Abdala.</i>	40
<b>Tabla 9.</b>	<i>Vacunas de subunidades proteicas: Soberana y Soberana Plus.</i>	42
<b>Tabla 10.</b>	<i>Vacunas de vectores virales: Vacuna AstraZeneca COVID-19.</i>	45
<b>Tabla 11.</b>	<i>Vacunas de vectores virales: Vacuna Cansino.</i>	47
<b>Tabla 12.</b>	<i>Vacunas de vectores virales: Vacuna Sputnik V.</i>	49
<b>Tabla 13.</b>	<i>Vacunas de vectores virales: Vacuna Sputnik V.</i>	50
<b>Tabla 14.</b>	<i>Vacunas de virus inactivados: Vacuna Sinovac.</i>	52
<b>Tabla 15.</b>	<i>Vacunas de virus inactivados: Vacuna Bharat Biotech.</i>	54
<b>Tabla 16.</b>	<i>Vacunas de virus inactivados: Vacuna Sinopharm.</i>	56
<b>Tabla 17.</b>	<i>Módulos recomendados por la ICH E2C(R2) para estructurar el PBRER (consideraciones relevantes).</i>	63
<b>Tabla 18.</b>	<i>Clasificación de eventos adversos de medicamentos y vacunas en función de su frecuencia, según el CIOMS.</i>	76
<b>Tabla 19.</b>	<i>Tabla representativa para realizar un estudio de casos y controles.</i>	86
<b>Tabla 20.</b>	<i>Datos procedentes de los estudios de fase 2/3 publicados en la ficha técnica de la vacuna de Pfizer-BioNTech Comirnaty.</i>	87
<b>Tabla 21.</b>	<i>Eficacia general de las vacunas contra la COVID-19 sintomática de acuerdo a su plataforma de diseño.</i>	93
<b>Tabla 22.</b>	<i>Costo promedio de las vacunas en México en comparación con otros países de América Latina.</i>	97

#### **Figuras.**

<b>Figura 1.</b>	<i>Morfología del virus SARS-Cov-2.</i>	12
<b>Figura 2.</b>	<i>Replicación viral del SARS-CoV-2 al unirse a los receptores ECA II de los neumocitos tipo II.</i>	13
<b>Figura 3.</b>	<i>Estimación porcentual del riesgo de contraer la COVID-19 y la incertidumbre asociada bajo diferentes situaciones.</i>	93

## **“LA RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO DE LAS VACUNAS PARA LA COVID 19 Y SU IMPORTANCIA EN EL ÉXITO DE LOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN”.**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La relación Beneficio/Riesgo de las vacunas contra la Covid 19 y su importancia en el éxito de los programas de vacunación, considerando un escenario en el que actualmente existe una notoria renuencia a la vacunación.

### **Objetivo:**

Revisar y analizar información fidedigna que permita determinar si pesan más los riesgos o los beneficios de las vacunas contra la Covid 19 .

### **1. Introducción**

La vacunación es considerada uno de los logros de salud pública más importantes del siglo XX. Sin embargo, el miedo a las vacunas es tan antiguo como las propias vacunas. La razón de este temor es que no se ha explicado al público en general, de forma sencilla y sin uso de tantos tecnicismos, cómo funcionan las vacunas. Lo anterior ha generado una serie de mitos como: que las vacunas interfieren con el DNA, problemas de fertilidad o efectos secundarios peligrosos; este tipo de afirmaciones nos han hecho retroceder.

A pesar de las exitosas campañas de vacunación en todo el mundo y de la erradicación de la viruela o la poliomielitis, la renuencia a las vacunas todavía representa una amenaza global.

Tal es su impacto que la OMS la ha incluido en 2019 en la lista de las diez amenazas mundiales para la salud.

Las personas cuestionan cada vez más la credibilidad de los expertos científicos y la información, misma que se ha fragmentado al estar disponible en una multitud de fuentes. Esto puede llevar



a que las personas recurran a fuentes alternativas de información, lo que podría exponerlas a información que desapruueba la vacunación y genera intranquilidad en la población.

En este trabajo presentamos una visión holística de este tema que se ha manifestado en forma muy alarmante en los últimos años, especialmente en el marco de la pandemia por COVID-19.

## **2. Generalidades**

La vacunación se ha descrito a menudo como uno de los logros de salud pública más importantes del siglo XX.<sup>1</sup>

Las vacunas son preparaciones de origen biológico o biotecnológico, que contienen virus o bacterias, muertos o debilitados o componentes antigénicos específicos del agente infeccioso. Tras la vacunación, estos componentes seguros (porque no causan enfermedades ni complicaciones) al administrarse pueden inducir inmunidad protectora contra el agente infeccioso correspondiente, estimulando la producción de anticuerpos y fortaleciendo el sistema inmunitario.<sup>2,3</sup>

Las vacunas a diferencia de los fármacos, están destinadas a prevenir enfermedades, no a tratarlas. Al aplicarse en individuos sanos, su diseño permite proteger contra las enfermedades antes de entrar en contacto con ellas.

“La mayoría de las vacunas se aplican por vía parenteral, muy pocas se administran por vía enteral (vía oral) o se nebulizan en la nariz.”<sup>2</sup>

### **2.1. Evolución de las vacunas**

Desde la antigüedad se han realizado experimentos para intentar frenar las epidemias provocadas por enfermedades tales como la peste bubónica, cólera, poliomielitis, sarampión y viruela, entre muchas otras, las cuales en su momento sacudieron principalmente a algunas regiones de Asia y Europa y posteriormente se distribuyeron en casi todo el mundo provocando la pérdida de vidas humanas.

Dados los avances en medicina ocurridos a finales del s. XVIII y principios del XIX, es como la epidemiología comienza a surgir como ciencia.

Desde plantas y pociones hasta la más arriesgada técnica como la exposición voluntaria a las enfermedades, fueron algunos de los tantos “intentos por prevenir o curar el azote epidemiológico de esa época: la viruela”. Esta enfermedad fue considerada, antes de las vacunas, como una plaga epidémica altamente prevalente caracterizada por una importante mortalidad y por las secuelas significativas que dejaba en los sobrevivientes, no sólo estéticas (cicatrices, calvicie) sino incluso problemas de ceguera si se comprometía la córnea. <sup>4</sup>

En China, desde hace más de mil años ya se practicaba la inoculación o variolización de la enfermedad atenuada a individuos sanos, introduciendo en los orificios nasales un pedazo de algodón con pus extraído de pústulas de enfermos leves; soplando polvo de costras secas mezcladas con plantas específicas, las cuales se introducían también en los orificios nasales mediante un tubo de bambú; o envolviendo a los niños sanos en las mantas usadas de un enfermo. <sup>4</sup>

Estas técnicas se popularizarían en Europa en 1721, y vislumbrarían el paso a la inmunización, gracias a Lady Mary Wortley Montagu quien flagelada por la muerte de su hermano a raíz de la viruela se hizo inocular así misma y a sus propios hijos material infectado o pus extraído de las llagas de un enfermo, enfrentándose a los prejuicios contra tal práctica. <sup>4, 5</sup>

Es Edward Jenner, setenta años después, guiado por las observaciones y comentarios de aquella época de ordeñadoras o granjeros como por sus propias observaciones, quien establece que sufrir una variante atenuada de la enfermedad inmuniza contra esta. <sup>4, 5</sup>

Ya habiendo conocido los trabajos realizados por Lady Mary, Jenner perfecciona la técnica y la comunidad científica le atribuye el descubrimiento de la vacuna contra la viruela, otorgándole el mérito por demostrar con evidencia, mediante una serie de ensayos exitosos, la capacidad protectora de una vacuna frente a la enfermedad, hecho que anteriormente no se había

documentado. Esto significó también la incorporación del método científico y los estudios de fase clínica.<sup>4, 5</sup>

Uno de sus primeros ensayos fue administrar pus proveniente de las llagas de una joven granjera, enferma de viruela bovina causada por el virus cowpox (enfermedad infecciosa benigna contraída mientras se ordeña), a un niño sano de 8 años de nombre James Phipps. Dos meses después de la primera inoculación, Jenner repitió el proceso, pero en esta ocasión inoculó el virus de la viruela humana proveniente de las lesiones de un enfermo, demostrando que James al no enfermar había quedado “inmune”. De esta manera, Jenner define la relación del hombre con las epidemias y la salud.<sup>4, 5</sup>

Años más tarde, se implementarían las políticas de salud pública para responder a las necesidades sanitarias de la población, a través de las ya conocidas campañas nacionales de vacunación.<sup>4, 5</sup>

### **3. Pandemia por SARS-CoV-2**

Sin embargo, las epidemias continúan siendo objeto de preocupación tanto para países en vías de desarrollo como para aquellos de alto nivel industrial y socioeconómico.

La enfermedad por el coronavirus SARS-CoV-2 denominada COVID-19 ha sido catalogada hasta el momento una de las pandemias más activas de los últimos siglos.

#### **3.1. Orígenes del SARS-CoV-2**

A finales del año 2019, se daba a conocer al mundo sobre el brote de la infección por SARS-CoV-2, cuyo impacto, aún devastador, ha cobrado hasta el momento la muerte de alrededor de 6.8 millones de personas (cifra reportada con fecha de corte del 11 de abril de 2023), aunque nuevas estimaciones apuntan a cerca de 15 millones.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) era notificada sobre la existencia de un grupo de pacientes con neumonía de origen desconocido. Revisando su etiología, el 7 de enero de 2020 se descubre su origen en la Provincia de Wuhan, China. La Zona Cero: un conocido mercado de

mariscos, actualmente clausurado, en el que se comercializaban todo tipo de animales exóticos, vivos y muertos como murciélagos, pangolines, entre otras especies. Ante las inminentes condiciones antihigiénicas, se sabe que el brote infeccioso se derivó a raíz de la mutación del virus desde una especie animal (reservorio) al hombre (huésped).<sup>6</sup>

La OMS informó sobre el estado de emergencia de salud pública a finales de enero de 2020 y en marzo se declara formalmente la pandemia mundial, nombrándose a la enfermedad como “Neumonía de Wuhan” y renombrándose COVID-19 para evitar la estigmatización de la zona geográfica.<sup>6</sup>

En México se declara el Estado de Emergencia el 30 de marzo de 2020 mediante el “Acuerdo por el que se declara como Emergencia Sanitaria por causa de fuerza mayor a la epidemia de enfermedad generada por el Virus SARS-CoV-2 (COVID-19)”.<sup>7</sup>

### **3.2. SARS-CoV-2 y COVID-19**

Los coronavirus son una gran familia de virus que infectan a diferentes animales y causan desde el típico resfriado común hasta enfermedades más graves.

El nuevo SARS CoV-2 es un tipo de coronavirus estrechamente relacionado con el SARS CoV (Síndrome Respiratorio Agudo Severo), aquel que originó el brote de SARS entre 2002 y 2004. Tanto el SARS 1 como el SARS 2 y el MERS (Middle East Respiratory Syndrome) o Síndrome Respiratorio del Oriente Medio pertenecen al género beta, los cuales ocasionalmente pueden provocar Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) e incluso la muerte, en tanto que los alfacoronavirus producen generalmente un catarro común.<sup>6</sup>

La COVID-19 se transmite de una persona infectada a otra a través de gotitas respiratorias o por el contacto con superficies contaminadas.

Los síntomas comunes experimentados en casos leves son: fiebre, tos, fatiga, dificultad para respirar, dolor de garganta y dolor de cabeza. Los síntomas comunes experimentados en casos graves incluyen: síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión renal y shock séptico.

Aunque prevalecen los casos sintomáticos, también se sabe que los portadores asintomáticos o pre sintomáticos son potencialmente infecciosos.

### **3.3. Estructura del SARS-Cov-2**

Estos virus surgen de la mutación de los virus de animales antes de infectar al huésped.

Al estudiar el genoma del SARS CoV-2, éste tiene un 96.2% de similitud con el virus del murciélago de la especie *Rhinolophus* y el 79,6 % con el SARS-CoV1. Los murciélagos son considerados posiblemente los primeros reservorios, aunque se cree que existe un animal intermediario, posiblemente los pangolines (esta teoría no se ha confirmado del todo) y de este modo el virus logró introducirse en humanos, continuando su propagación de humano a humano.<sup>6,8</sup>

El SARS CoV-2 es un tipo de virus esférico envuelto con una bicapa lipídica, de RNA monocatenario. Tiene un tamaño genómico de 29.9 Kb y un diámetro de 50 a 200 nm.<sup>6,8</sup>

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica cinco proteínas estructurales esenciales como la glicoproteína “Spike” o espiga (S), la membrana (M), la envoltura (E), la proteína de la nucleocápside (N) y la Hemaglutinina-esterasa (HE), que son componentes clave del virus maduro; mientras que el resto de los genes codifican proteínas no estructurales (Nsps) y factores accesorios que sirven para evadir la respuesta inmune y lograr la replicación viral para así contribuir a la patogenicidad viral.<sup>8</sup>

De todas las proteínas estructurales, los investigadores predijeron que la glicoproteína “Spike” del virus sería un buen blanco de investigación para el desarrollo de las vacunas, ya que la entrada de todos los coronavirus en las células hospederas está mediada por esta proteína y es el objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes (NAbs).<sup>8</sup>

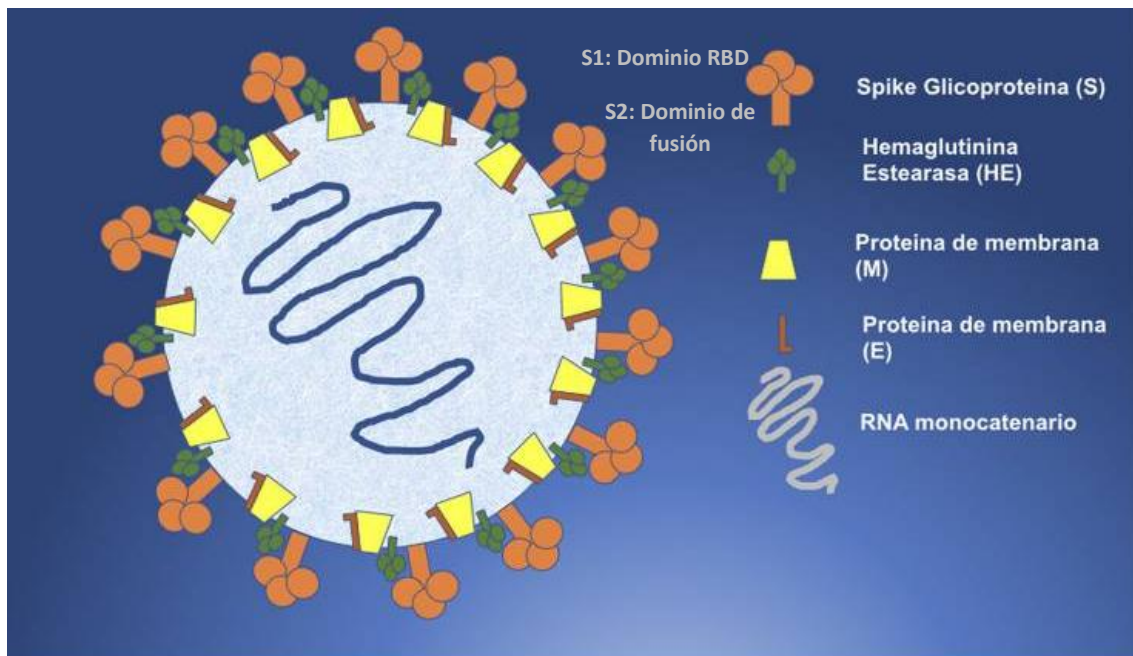
La proteína “Spike” es una proteína de superficie, es decir, se encuentra anclada a la membrana del virión en su forma de prefusión (pre-S), y es la responsable de la morfología característica de corona del SARS CoV-2. Consta de 2 subunidades funcionales: S1 y S2. La subunidad S1 contiene

el dominio N-terminal y el dominio de unión al receptor (RBD). Éste último, al ser reconocido, se une directamente al receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (ECA II) de la célula afín. “Estos receptores están presentes en los neumocitos tipo II del pulmón, aunque pueden encontrarse también en menor número en el riñón, intestino, corazón, útero, cerebro, paredes vasculares o suprarrenales”. <sup>6,9</sup>

La proteína S en su forma de prefusión (pre-S) al unirse al receptor ECA II, sufre un reordenamiento estructural que la convierte en la proteína S de postfusión (post-S). La forma postfusión del dominio S2, el cual contiene el extremo C-terminal, permite la fusión de la membrana viral con la membrana celular. De esta manera, la partícula vírica ingresa en la célula huésped, la envoltura es destruida por proteólisis, y el genoma viral de RNA es liberado en el citoplasma de la célula infectada para su posterior replicación, formándose virones intracelulares y nuevas partículas virales que salen de la célula por exocitosis. <sup>6,9,10</sup>

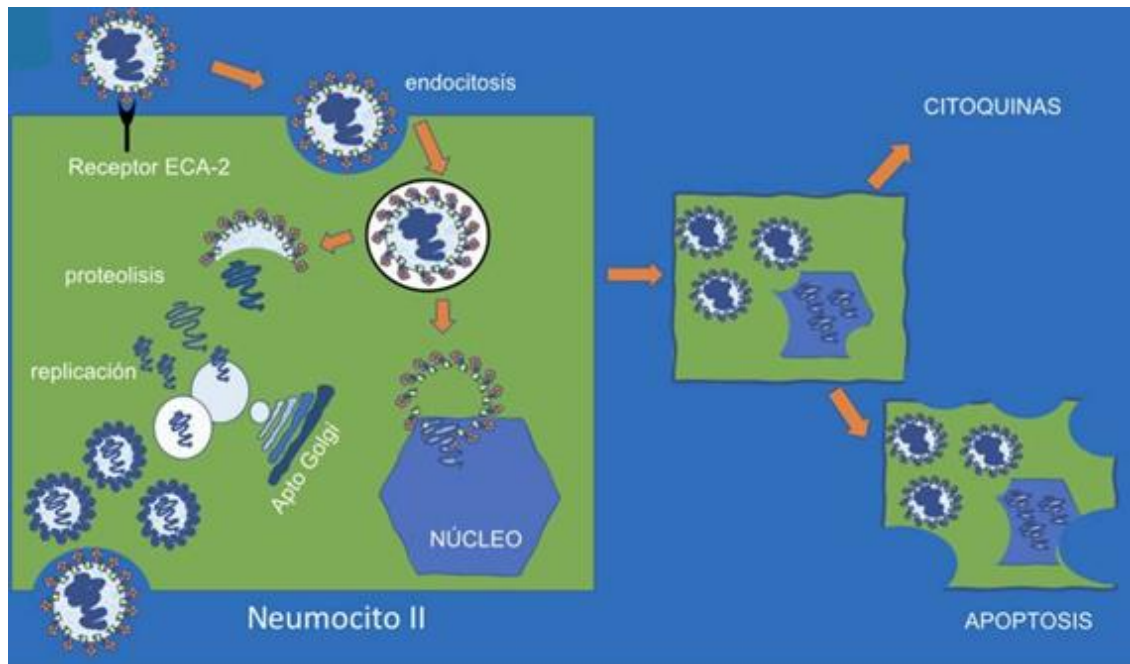
**Figura 1**

*Morfología del virus SARS-Cov-2.* <sup>6</sup>



**Figura 2**

*Replicación viral del SARS-CoV-2 al unirse a los receptores ECA II de los neumocitos tipo II. <sup>6</sup>*



#### **4. Los desafíos durante el desarrollo de las vacunas**

Fueron muchos los esfuerzos por controlar la pandemia y al respecto se implementaron varias medidas preventivas como el distanciamiento social a través del cierre de comercios y escuelas, el cierre de fronteras, prohibiciones de viaje, el confinamiento generalizado en sí y el uso obligatorio de mascarillas entre otras medidas preventivas, sin embargo, éste nuevo virus logró propagarse rápidamente, incrementándose al mismo tiempo las tasas de mortalidad. <sup>11</sup>

Se realizaron varios estudios sobre medicamentos antivirales e inmunoterapias contra la COVID-19, sin embargo, ante la falta de un tratamiento efectivo, se optó por recurrir a un enfoque preventivo: **las vacunas**.

El SARS-CoV-2 al ser un virus de RNA monocatenario es más susceptible a la variación, por lo que en varios países del mundo se informó sobre la existencia de múltiples mutaciones, mismas que

ha sufrido durante su propagación, constituyendo un desafío importante para el desarrollo de las vacunas.

Las vacunas han sido herramientas rentables para detener la propagación del virus, controlar la pandemia y salvar vidas humanas, sin embargo, la aparición de variantes del SARS-CoV-2 han supuesto una amenaza para el desarrollo de medicamentos y vacunas y el éxito de las campañas de vacunación masiva, entre otros muchos aspectos los cuales se abordan más adelante.<sup>12,13</sup>

Las variantes en circulación, anteriormente preocupantes (VOC) y que ahora se consideran de bajo monitoreo (VBM) son: Alpha (Linaje Pango B.1.1.7 y Q), Beta (Linaje B.1.351 y descendientes), Gamma (P.1 y descendientes), Delta (B.1.617.2 y B.1.617.3), Epsilon (Linaje B.1.43), Eta (Linaje B.1.52), Iota (B.1.53), Kappa (B.1.617.1), Zeta (P.2) y Mu (B.1.621, B.1.621.1). Hasta el momento, la variante Ómicron (B.1.1.529) sigue siendo una variante de preocupación (VOC), del cual se han identificado 6 sublinajes: BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5. Estas variantes surgen de los cambios de aminoácidos en la proteína S los cuales incrementan la transmisibilidad y la gravedad de la enfermedad.<sup>14</sup>

De por medio, se realizaron extensos trabajos de laboratorio para estudiar la aleatoriedad de las mutaciones de las cepas de virus, pero a su vez corría el tiempo y el virus continuaba siendo una grave amenaza para la salud y la vida de toda la humanidad.

En respuesta, los científicos comenzaron a trabajar en una vacuna que pudiera proteger a las personas contra la enfermedad Covid-19, lo que originó una competencia global entre los investigadores y las organizaciones farmacéuticas por el descubrimiento de la vacuna más segura, eficaz y efectiva contra el virus y sobretodo con una capacidad protectora duradera.<sup>15</sup>

Afortunadamente, en enero de 2020, los científicos chinos ya habían trazado y publicado la secuencia genética del SARS-CoV2, lo que permitió a los equipos de investigación de todo el mundo utilizar esos datos para iniciar el desarrollo de vacunas candidatas.



#### 4.1. Diseño de una vacuna

##### 4.1.1. Las diferentes plataformas vacunales

Existen tres enfoques para diseñar una vacuna (Tabla 1):<sup>16</sup>

**Tabla 1**

*Clasificación de las vacunas según el enfoque o la plataforma de diseño.*

<b>Enfoque basado en virus (patógeno completo)</b>	Consiste en utilizar un virus completo. A partir de este enfoque, se pueden desarrollar tres tipos de vacunas: <b>inactivadas, vivas atenuadas y vectores virales.</b>
<b>Vacuna Inactivada</b>	Se trata de ocupar el virus portador de la enfermedad, o uno similar a él e inactivarlo a través del uso de sustancias químicas (disolventes o detergentes) o agentes físicos como el calor (pasteurización) o la radiación (rayos UV, gamma). Se producen mediante el crecimiento de SARS-CoV-2 en cultivos celulares. Las vacunas inactivadas no se replican (han sido alteradas genéticamente para que no sean capaces de replicarse) por lo que es poco probable que causen efectos patológicos, pero son capaces de instruir al sistema inmunitario para reaccionar como defensa ante una infección. <b>Ejemplos:</b> Las vacunas Coronavac de Sinovac y Covaxin de Bharat BioTech, usan la versión inactiva del virus para activar la inmunidad protectora. <sup>17</sup>
<b>Vacuna viva atenuada</b>	Se ocupa una versión debilitada del virus con tecnología similar a la vacuna inactivada.
<b>Vacuna de vector viral</b>	Los vectores virales, como los adenovirus de Chimpancé, son virus inocuos porque están modificados genéticamente, es decir, carecen del gen responsable de su replicación, por lo que al ingresar a las células humanas no pueden propagarse.

---

Actúan como vehículo de transporte de material genético para expresar el Antígeno (Ag): la proteína viral “spike”.

Son excelentes para desencadenar la producción de anticuerpos neutralizantes y, al mismo tiempo, una respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTLs) los cuales se encargarán de eliminar las células infectadas.

No requieren de adyuvantes.

**Ejemplos:** Las vacunas de AstraZeneca, de Johnson & Johnson, la vacuna Sputnik V del Centro Gamaleya y Ad-5 de Cansino contienen un vector viral inocuo o adenovirus (extraídos de las adenoides y que normalmente causan infecciones virales respiratorias agudas)<sup>18</sup> con un genoma (DNA) que codifica o expresa la proteína “spike” del SARS-CoV-2 e induce respuestas inmunitarias significativas.

Esta tecnología de fabricación de vacunas ya se había utilizado anteriormente contra diferentes agentes infecciosos, incluidos el virus del Ébola, el virus del Zika, el VIH y la malaria.<sup>19</sup>

---

**Enfoque de subunidades (vacunas de proteínas recombinantes)**

Las vacunas de subunidades proteicas, solo contienen los componentes antigénicos necesarios (fragmentos o partes muy específicas del virus como la proteína spike) para posteriormente ser reconocidos por el sistema inmune a través de la presentación de Ag. Requieren un adyuvante (sustancia utilizada para reforzar la respuesta inmune).

**Ejemplos:** NVX-CoV2373/Covovax de Novavax y la vacuna Abdala.

---

**Enfoque genético (Vacuna de ácido nucleico)**

Este tipo de vacunas no ocupan vectores virales para transportar material genético.

Contienen solo una sección de ácido nucleico, ya sea DNA o RNAm, el cual proporcionará las instrucciones para producir proteínas o antígenos específicos, después de ingresar a las células huésped, para estimular la respuesta inmune y la producción de anticuerpos.

---

**Ejemplos:** Las vacunas Pfizer BioNtech y Moderna son un ejemplo de este tipo de vacunas.

La investigación ha demostrado que antes del surgimiento de la pandemia de COVID-19, ninguna vacuna con licencia existente había utilizado esta tecnología.

---

#### **4.2. Estudios clínicos como parte del proceso de desarrollo de una vacuna.**

“Para el desarrollo de estas vacunas, las agencias reguladoras de diferentes países solicitaron históricamente, un número creciente de estudios clínicos con una gran cantidad de pacientes”. Es importante mencionar que el desarrollo de los estudios clínicos no es más que una medida preventiva para garantizar que el producto final de la vacuna sea seguro y efectivo para diferentes subgrupos poblacionales antes de obtener la autorización para su uso comercial.<sup>19</sup>

Por lo general, el desarrollo normal de una vacuna requiere entre 10 y 15 años en promedio desde la realización de estudios preclínicos (estudios en animales de laboratorio y/o in vitro) hasta la obtención de la autorización de la vacuna. Sin embargo, la aprobación más rápida hasta el momento había sido la de la vacuna contra el ébola, la cual tardó cerca de cinco años y recientemente las aprobaciones de las vacunas contra SARS-CoV-2, cuyo proceso de aprobación solo demoró algunos meses.<sup>19</sup>

Para agilizar este proceso, los equipos científicos tuvieron que utilizar formas de investigación relativamente nuevas para producir vacunas en un tiempo récord, ayudados también con la aportación de fondos gubernamentales y teniendo el conocimiento previo del código genético del virus.

Generalmente, muchas vacunas candidatas son evaluadas para determinar su seguridad y eficacia. De acuerdo a la página de la OMS, alrededor de 7 de cada 100 vacunas candidatas, son consideradas lo suficientemente “buenas” para participar en los estudios de fase clínica, sin embargo, sólo una de cada cinco tiene éxito. “Tener muchas vacunas diferentes en desarrollo aumenta las posibilidades de que haya una o más vacunas exitosas.”<sup>16</sup>

Los ensayos clínicos en humanos para la evaluación y aprobación de una vacuna se pueden dividir en cuatro fases (Tabla 2):<sup>20</sup>

**Tabla 2**

*Estudios clínicos en el campo de la vacunología.*

<b>Fase</b>	<b>Descripción</b>
<b>Fase I</b>	Se administra la vacuna a voluntarios sanos, se evalúa su farmacocinética y se determina un rango inicial de dosis que sea seguro. (Evaluación de seguridad, posibles reacciones adversas y dosificación).
<b>Fase II</b>	Se evalúa la estimulación inmunitaria inicial (inmunogenicidad) en un pequeño grupo de personas sanas (Evaluación del mejor perfil beneficio-riesgo y de la seguridad del tratamiento).
<b>Fase III</b>	Se evalúa la eficacia de la vacuna para prevenir la enfermedad, después de administrarla a una gran cohorte (Evaluación de datos de seguridad y eficacia y detección de reacciones adversas). Al hablar de Eficacia se hace referencia a evaluar el desempeño de la vacuna en condiciones controladas. Para los fabricantes de vacunas que deseen la Autorización de Uso de Emergencia (EUA) pueden comenzar ya a fabricar a mayor escala durante las fases de prueba para acelerar su disponibilidad.
<b>Fase IV</b>	Se lleva a cabo después de la aprobación de la vacuna para garantizar su seguridad y estudiar los efectos a largo plazo en la población en general (Seguimiento a largo plazo y evaluación de la eficacia real de la vacuna).

*Nota.* Estas fases son unánimes en el campo de la vacunología, sin embargo, en una situación de pandemia, los pasos anteriores deben planificarse de la mejor manera para acelerar los procesos de aprobación.<sup>19</sup>

En menos de un año, varias vacunas habían mostrado un éxito significativo en la lucha contra la COVID-19, pero la prontitud de los procesos de aprobación puso en duda los principios éticos para la investigación médica en seres humanos descritos en la **Declaración de Helsinki** la cual

busca promover y salvaguardar la salud, la integridad y los derechos de los pacientes o voluntarios sanos.<sup>13</sup>

No obstante, considerando la emergencia sanitaria, en el 2021 se pusieron en marcha amplias campañas de vacunación a nivel mundial.

## **5. Autorización Comercial y Distribución**

Garantizar el acceso a medicamentos, entre ellos las vacunas, ha sido hasta el momento una preocupación de carácter mundial. Debido a ello, se celebró en octubre de 2020, en Córdoba, España; la 71ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, AMM (WMA por sus siglas en inglés) la cual logró establecer una resolución para propiciar la distribución rápida y equitativa de las vacunas en todo el mundo.<sup>13</sup>

Esta resolución se tradujo en algunos puntos o recomendaciones en los que, de forma resumida, se invita a todos los países a:

- a. Participar en el desarrollo de vacunas seguras y eficaces para detener la pandemia.
- b. Guiarse por los principios éticos sentados en la **Declaración de Helsinki**.
- c. Garantizar una distribución mundial y equitativa de vacunas.
- d. Dar seguimiento a la seguridad de las vacunas a largo plazo, sobre todo cuando se ha apresurado la autorización para su comercialización.
- e. Instar a que el personal de salud y poblaciones vulnerables sean los primeros en vacunarse.
- f. Mantener las vacunas de rutina.
- g. Coordinar esfuerzos para atender la renuencia a vacunarse debido a la falta de confianza y a las campañas de desinformación.<sup>13</sup>

El proceso acelerado de autorización de las vacunas, indudablemente ha ayudado a controlar la propagación de esta enfermedad.

## **5.1. Procesos de autorización y/o aprobación acelerada de una vacuna**

### **5.1.1. ¿Qué es una ARN?**

Las autoridades reguladoras de casi todo el mundo habilitaron procesos rápidos de acceso a las vacunas contra la COVID-19, sin dejar de lado la revisión de las características básicas de calidad, seguridad y eficacia.

Primero, es necesario entender qué es una Autoridad Reguladora y cuáles son las funciones que desempeña.

Al respecto, la OMS desarrolló la iniciativa de crear un listado de Autoridades Reguladoras Nacionales (ARNs) denominadas propiamente como “Autoridades Catalogadas por la OMS” o “Lista de Autoridades de Referencia” (ACO o WLA por sus siglas en inglés), con el propósito de sustituir las clasificaciones de Autoridad de Reglamentación Estricta (SRA) o Autoridad Reguladora Funcional (ARN Funcional) para brindar al público una definición de alto desempeño de estas autoridades.<sup>21, 22</sup>

Esta iniciativa surge a raíz de una consulta pública y una serie de peticiones establecidas en la resolución WHA67.20 (2014) de la Asamblea Mundial de la Salud.<sup>22</sup>

#### **5.1.1.1. Autoridad Catalogada por la OMS**

Una autoridad catalogada por la OMS (ACO) es una autoridad reguladora o un sistema regional de reglamentación (para el caso de la Agencia Europea de Medicamentos, EMA) que cumple con todos los indicadores y requisitos pertinentes especificados por la OMS para dicha catalogación siguiendo un proceso, el cual consiste en evaluar su nivel de madurez en una escala del 1 al 4, mediante la Herramienta de Evaluación Comparativa Mundial. Un nivel 4 significa que las ACO o los sistemas de reglamentación tienen un desempeño avanzado y mejoran continuamente. En esta última categoría, se encuentran las ARN de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba y México.<sup>22</sup>

Una ARN con al menos un nivel de madurez 3 (ML3), en donde los sistemas de reglamentación son estables y funcionan correctamente, puede ser ya candidata para clasificar en el Listado de ACO, siempre y cuando complete y apruebe el proceso de evaluación correspondiente. Mientras tanto, la ARN estará enumerada, en orden alfabético junto con otras ARN, en el Listado Transicional de Autoridades Reguladoras (tWLA), mismo que ha sido actualizado el 31 de marzo de 2022.<sup>23</sup>

La OMS puede revocar esta catalogación en caso de no cumplirse los requisitos exigibles.

Actualmente, todas las autoridades reguladoras se encuentran enumeradas en el Listado de transición y, como tal, la OMS no ha publicado el listado de Autoridades Catalogadas, sin embargo, el proceso de evaluación continúa vigente.<sup>23</sup>

### **5.1.2. El papel de las autoridades reguladoras en los procesos de aprobación acelerada de una vacuna**

Su papel en los procesos de aprobación acelerada consiste en:

- a. Evaluar la evidencia científica, preclínica y clínica proporcionada por los fabricantes de vacunas.
- b. Supervisar los estudios clínicos y los procesos de fabricación.
- c. Evaluar continuamente los datos de:
  - i. **Calidad:** El fabricante debe señalar la composición, pureza y dosis, así como los controles de proceso aplicados en cada etapa de fabricación y los datos sobre la estabilidad de la vacuna. Lo anterior es requisito indispensable para garantizar la consistencia de los lotes a través del seguimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.
  - ii. **Seguridad:** El fabricante debe presentar pruebas de inocuidad y datos de los ensayos clínicos en donde se demuestre que las vacunas candidatas son inmunógenas y bien toleradas al mismo tiempo.

- iii. **Eficacia:** El fabricante debe indicar el número de personas vacunadas (generalmente entre 10,000 y 30,000 personas, independientemente del número de personas que pertenecen al grupo control), la clasificación por edades y el tipo de respuesta inmunitaria inducida, además de demostrar que la vacuna previene la COVID-19.
- d. Analizar los beneficios de las vacunas candidatas y sus posibles riesgos.
- e. Vigilar continuamente la seguridad de las vacunas después de su autorización.
- f. Investigar los eventos adversos observados, mismos que deberán documentarse en el expediente de registro para solicitud de autorización.

En vista de que la revisión por parte de las autoridades reguladoras es exhaustiva, éstas pueden solicitar asesoramiento científico a comités independientes integrados por especialistas en ciencia, medicina y salud pública, con el fin de obtener la información necesaria para autorizar o no la comercialización de una vacuna.

La Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA) reúne a las principales autoridades reguladoras de todas las regiones del mundo con la finalidad de proporcionar orientación sobre problemas comunes y retos en materia de regulación y brindar respuesta a los profesionales de la salud en situaciones de crisis o emergencias sanitarias. La Cofepris, desde luego, es miembro de esta coalición al igual que otras autoridades como la EMA y la FDA, constituyendo un total de 30 autoridades reguladoras.<sup>24</sup>

Para enfrentar la pandemia por COVID-19, la ICMRA y la OMS (líder mundial en salud pública dentro del Sistema de las Naciones Unidas), emitieron una declaración conjunta la cual establece una serie de compromisos como: agilizar el desarrollo de productos sanitarios, apoyar en la aceleración de los procesos regulatorios relacionados con COVID-19 sin prescindir de la seguridad y eficacia; monitorear continuamente la seguridad durante la postcomercialización y lograr el acceso equitativo a ensayos y medicamentos bajo un enfoque global.<sup>24, 25</sup>



### **5.1.3. Tipos de aprobación acelerada de una vacuna**

Cada país estableció diferentes procesos de autorización y diferentes terminologías, dependiendo de sus marcos regulatorios: autorización condicional, licencia de emergencia, registro sanitario condicional, etc; sin embargo, no dejaron de seguirse los mismos principios.

Existen 3 tipos de procesos de aprobación acelerada de una vacuna:

#### **5.1.3.1. Autorización de uso temporal (licencias) en Reino Unido**

En respuesta a situaciones de emergencia que amenazan la salud pública como lo es la propagación de un agente infeccioso, se permite el uso temporal de medicamentos (vacunas) no aprobados o que no disponen de la autorización de comercialización.<sup>26</sup>

Este fue el caso de la autorización de uso temporal de la vacuna Pfizer-BioNTech Covid-19 en el Reino Unido.<sup>26</sup>

El RU dejaría de formar parte de la Unión Europea (UE) de manera oficial el 31 de diciembre de 2020 en un periodo de transición conocido como BREXIT, entonces tuvo que modificar su legislación antes de la llegada de esa fecha. Es así como el 2 de diciembre de 2020, la autorización de uso temporal fue concedida por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) sin la intervención de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), convirtiéndose en el primer país en autorizar la primera vacuna contra COVID-19. Dicho proceso conllevó alrededor de 2 meses:<sup>26</sup>

- a.** Inició con la solicitud de autorización por parte de la compañía farmacéutica.
- b.** La entidad regulatoria (MHRA), por su parte, solicitó los datos de seguridad y eficacia de los lotes de estudio, según se fueran generando (Rolling Review), para su revisión y evaluación.
- c.** El proceso concluyó con la aprobación de la vacuna con una vigencia de un año, misma que posteriormente puede renovarse. Este tiempo fue otorgado para completar el paquete de información requerido regulatoriamente y así obtener la autorización de comercialización estándar (que ya no está sujeta a obligaciones específicas).<sup>26, 28</sup>

El proceso de aplicación de vacunas contra COVID-19 inició el 8 de diciembre de 2020 en el Reino Unido y al 07 de abril de 2023 se han administrado un total de **13,340,275,493 dosis de vacunas en el mundo.**<sup>27</sup>

A este proceso le continuaron la FDA y la EMA quienes, meses más tarde, emitieron autorizaciones de uso de emergencia de la misma vacuna incluso en mujeres embarazadas.<sup>26</sup>

### **5.1.3.2. Autorización Condicional de Comercialización (ACC) o Mercadeo en la Unión Europea**

Se trata de un mecanismo de regulación empleado por la UE “para facilitar el acceso temprano a los productos farmacéuticos que satisfacen una necesidad médica no cubierta, como la pandemia actual”, respaldando así las Campañas de Vacunación Masiva.<sup>26, 28</sup>

Es así como la EMA aprobó la vacuna Pfizer-BioNTech contra la COVID-19:

- a. Recibiendo la solicitud por parte del desarrollador el 5 de octubre de 2020.
- b. Revisando continuamente los datos de calidad, seguridad y eficacia.
- c. Finalmente, la aprobación llegó el 21 de diciembre de 2020.<sup>28</sup>

De acuerdo a la legislación farmacéutica europea, bajo los Reglamentos (CE) noº 726/2004 y 507/2006, respectivamente, la EMA puede conceder una Autorización Comercial Condicional a pesar de que los datos clínicos no cubran los normalmente requeridos, siempre y cuando se cumplan criterios u obligaciones específicas en plazos o fechas compromiso tales como:

- i. Confirmar que el Balance Beneficio-Riesgo es positivo, como el hecho de que el beneficio de la disponibilidad inmediata supere el riesgo de no contar con datos clínicos adicionales.
- ii. Tener la certeza de que el solicitante proporcionará datos clínicos completos y datos de estabilidad una vez otorgada la autorización condicional.<sup>28</sup>

La ACC también tiene validez de un año y puede renovarse anualmente.<sup>28</sup>

La autorización de comercialización estándar se otorga cuando el titular de la autorización comercial complete el paquete de datos que demuestren una vez más que los beneficios continúan superando a los riesgos. De no ser así, la EMA puede disponer de medidas reglamentarias como suspender o revocar la autorización de comercialización.<sup>28</sup>

Es conveniente destacar que la EMA, bajo su política de transparencia de la información, pone a disposición en su sitio web toda la información relacionada con los procedimientos de Evaluación Científica y Aprobación.<sup>28</sup>

### **5.1.3.3. Autorización de Uso de Emergencia (EUA) en lugar de una licencia estándar (aprobación total) en Estados Unidos**

“En virtud de una EUA, la FDA puede permitir el uso de productos médicos no aprobados (vacunas), o los usos no aprobados de productos médicos aprobados en una emergencia para diagnosticar, tratar o prevenir enfermedades o afecciones graves o que pongan en peligro la vida, cuando se hayan cumplido ciertos criterios regulatorios, entre ellos que no existan alternativas adecuadas, aprobadas y disponibles”.<sup>18, 26</sup>

Bajo este esquema de regulación y ante un desastre de Salud Pública como lo ha sido la pandemia por COVID-19, se aprobó el 11 de diciembre de 2020 la vacuna Pfizer-BioNTech en Estados Unidos de la siguiente manera:

- a. La revisión de la solicitud de autorización o solicitud de licencia biológica (BLA) comenzó el 20 de noviembre de 2020.
- b. La FDA solicitó que los datos presentados por los desarrolladores farmacéuticos, aunque limitados, fueran los suficientes como para asegurar la Calidad, Seguridad y Robustez de la vacuna.
- c. Sus revisiones se centraron en la evaluación de moléculas nuevas, la revisión de registros, visitas al sitio de fabricación, revisión de historial de cumplimiento para garantizar la ejecución de las BPF (GMPs), entre otras evaluaciones.
- d. Como parte de sus requerimientos, también se solicitaron los planes de seguimiento activo de seguridad (farmacovigilancia activa).<sup>18</sup>

Estos criterios están establecidos en la página web de la FDA, los cuales se resumen en determinar que “los beneficios conocidos y potenciales superan los riesgos conocidos y potenciales de la vacuna”.<sup>18</sup>

Evidentemente para la aprobación de la vacuna Pfizer-BioNTech, el tiempo de revisión fue menor, no obstante, la FDA aconsejó a las compañías farmacéuticas solicitar la autorización de uso de emergencia hasta que el 50% de los pacientes completaran el seguimiento de 2 meses desde la administración de la vacuna. Finalmente, la FDA otorgó la autorización completa el 23 de agosto de 2021, habiendo determinado que cumplía con los criterios regulatorios pertinentes.<sup>18, 26</sup>

Cabe recalcar que la vigencia de estas autorizaciones depende también de la duración de la emergencia sanitaria.

#### **5.1.3.4. Las ARNs en América Latina y el Caribe**

Las Autoridades Reguladoras Nacionales (ARNs) tuvieron un papel fundamental para garantizar la disponibilidad de las vacunas y otros productos vitales frente a la COVID-19 en América Latina y el Caribe, la región más afectada por la pandemia, la cual ha enfrentado diversos desafíos en producción, almacenamiento, distribución y acceso equitativo.<sup>26, 29</sup>

“La UNESCO, la ONU y otras organizaciones de Derechos Humanos realizaron un llamado para considerar la vacuna como un bien público universal y asegurar su acceso equitativo, asequible y oportuno”, insistiendo en redoblar la cooperación científica y tecnológica para acelerar la producción de las vacunas.<sup>30</sup>

Los países de ALC han podido acceder a las vacunas mediante tres tipos de mecanismos de ingreso:

- a. Compra directa de vacunas a través de negociaciones bilaterales con compañías farmacéuticas.

- b. Adquisiciones a través de donaciones.
- c. Adquisiciones mediante el Fondo Rotatorio para la Compra de Vacunas de la OPS y el Fondo de Acceso Global para Vacunas COVID-19 (COVAX).<sup>31</sup>

COVAX es parte del tercer pilar de los cuatro pilares que conforman el Acelerador de acceso a herramientas COVID-19 (ACT): Diagnóstico, Tratamiento, Inmunización y Sistemas de Salud. Su función consiste en respaldar la investigación, el desarrollo y la fabricación de vacunas contra COVID-19 en el menor tiempo posible y negocia los precios para promover el acceso justo y equitativo a las vacunas, priorizando a los países de bajos ingresos y a las poblaciones vulnerables.<sup>32, 33</sup>

Para introducir las vacunas en ALC, las ARNs ocuparon al menos los mecanismos de autorización de uso de emergencia y, predominantemente, el mecanismo excepcional o reliance (el cual se define más adelante) con el fin de acceder en el menor tiempo posible al mayor número posible de vacunas, para atender las demandas de los programas de vacunación.<sup>31</sup>

Estos mecanismos están sustentados en los documentos publicados por la OMS en abril 2021, para fortalecer y asegurar la consistencia de las actividades de supervisión regulatoria de cada país: Buenas Prácticas Regulatorias (GRP) y Buenas Prácticas de Confianza (GRoIP).

De acuerdo a una consulta realizada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para determinar cómo se siguen los procesos de aprobación, se sabe que, para la importación de las vacunas solicitadas a los fabricantes correspondientes, algunas ARN reconocen los certificados de liberación de lote emitidos por la ARN del país de fabricación o de procedencia y otras optan por duplicar el proceso a nivel nacional efectuando los análisis de laboratorio, si lo consideran necesario, y así emitir el certificado local. Otros documentos solicitados son certificados de libre venta o apostillados, pero para situaciones de emergencia, las ARN pudieron exceptuar algunos documentos.<sup>31</sup>

Esta encuesta deja entrever que algunas ARN no cuentan con mecanismos expeditos para la aprobación de una vacuna, por lo que debe considerarse una oportunidad de mejora. <sup>31</sup>

#### **5.1.4. Autorización de Uso de Emergencia en México**

México ha aprobado numerosas vacunas bajo el esquema de autorización de uso de emergencia (EUA).

Particularmente, el proceso de aprobación de la vacuna Pfizer BioNtech, se realizó de la siguiente forma:

El Comité de Moléculas Nuevas (CMN), órgano auxiliar de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) y encargado de evaluar medicamentos o vacunas que contengan moléculas nuevas, realizó las revisiones técnico-científicas y emitió opiniones favorables acerca de esta vacuna.

La Cofepris por su parte, requirió la siguiente información, previamente evaluada por el Comité de Moléculas Nuevas, en formato CTD (Documento Técnico Común):

**Módulo I. Documentación administrativo-legal:** Carta de solicitud, Certificado de GMP del biofármaco, Certificado de precalificación expedido por la OMS, representación legal en México, Permiso para fabricar medicamentos (Licencia sanitaria), Aviso de Responsable Sanitario, documentos de importación, información de prescripción, información de patente, resultado del Comité de Nuevas Moléculas, características de la vacuna, proyectos de marbete o especificaciones de empaque primario y secundario de acuerdo a la NOM-072-SSA1-2012, responsable de análisis y liberación del producto en México y Titular de la patente.

**Módulo II. Resúmenes:** Resumen de Calidad, Seguridad y Eficacia; Información preclínica y clínica.

**Módulo III. Calidad:** Fórmula cualitativa y cuantitativa, proceso de fabricación, controles de calidad, certificado de análisis, sistema de cierre de envases y estudios de estabilidad.

**Módulo IV. Evidencia no clínica:** Estudios de Farmacología, Farmacodinamia, Farmacocinética y Toxicológicos.

**Módulo V. Evidencia clínica:** Estudios clínicos, de seguridad y eficacia.

La Cofepris por su parte, dictaminó como procedente la documentación sometida para la autorización de uso de emergencia de la vacuna Pfizer-BioNTech contra la COVID-19 entre otras vacunas enlistadas en la Tabla 5.<sup>34</sup>

## **5.2. Buenas Prácticas Regulatorias (GRP)**

Las Buenas Prácticas Regulatorias adoptan principios científicos, estándares de regulación, procesos o prácticas comunes reconocidas internacionalmente (armonización), considerando marcos regulatorios y sistemas de salud diferentes, para crear entornos predecibles y consistentes para las empresas.<sup>35</sup>

Las GRP se han establecido bajo nueve principios: legalidad, consistencia, independencia, imparcialidad, proporcionalidad, flexibilidad, claridad, eficiencia y transparencia y deben ser relevantes para todas las autoridades responsables de la regulación de productos médicos, así como para las partes reguladas y otras partes interesadas.<sup>35</sup>

Hasta el momento, el Consejo Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) sigue siendo una de las entidades de armonización internacional más importantes, pues se encarga de reunir a las autoridades reguladoras y a representantes de la industria farmacéutica para discutir los aspectos científicos y técnicos sobre el registro de medicamentos.<sup>36</sup>

## **5.3. Buenas Prácticas de Confianza (GRoIP)**

En el marco de la pandemia, la dependencia regulatoria cobró importancia y popularidad para garantizar el acceso inmediato a las vacunas, sin menospreciar la evaluación de las características de calidad, seguridad, eficacia y el análisis beneficio/riesgo.<sup>35, 36</sup>

Para acelerar el proceso de aprobación de las vacunas fue necesario que las autoridades regulatorias de cada país considerarán las decisiones de Organismos o Autoridades Regulatorias de Referencia para la toma de sus propias decisiones (mismas que deben documentarse), sin desprenderse de sus responsabilidades reglamentarias y para ello deben de contar con sus propios procedimientos.<sup>36</sup>

El mecanismo por el que una autoridad regulatoria decide aprobar un producto médico, basándose en las decisiones de otras entidades regulatorias, se denomina mecanismo excepcional o *Reliance*, en donde algunos requisitos para la importación expedita pueden obviarse en condiciones de emergencia. La OMS lo define como “el acto por el cual una Autoridad Regulatoria o ARN puede tener en cuenta y dar un gran peso significativo al trabajo realizado por otra ARN o institución de confianza para tomar su propia decisión”.<sup>36</sup>

No existe una traducción precisa al español del término “*Reliance*”, pero puede ser el equivalente a los términos “dependencia” o “confianza”, es decir, se depende y al mismo tiempo se confía en la información proporcionada por las autoridades de referencia.<sup>36</sup>

Es así como, una Autoridad o Institución de referencia busca colaborar con las autoridades reguladoras de otros países o regiones (como aquellos países de recursos limitados que pertenecen a la Comunidad Caribeña y están sujetos al Sistema Regulatorio del Caribe) compartiendo información sobre las evaluaciones o inspecciones realizadas para la aprobación de un medicamento, vacuna o dispositivo médico.<sup>36</sup>

Por ejemplo, la OMS publicó su “Listado de vacunas autorizadas para uso de emergencia” y la información ligada a cada una de ellas, bajo estricto rigor científico, misma que ha sido aprovechada responsablemente, bajo los acuerdos de confidencialidad, por las autoridades de otros Estados nación. México no fue la excepción y ocupó el mecanismo *reliance* para poder emitir las autorizaciones de uso de emergencia de las vacunas para la COVID-19.<sup>36, 37</sup>

Así mismo, se autorizaron en nuestro país otras vacunas no incluidas en el Listado de la OMS, hecho que generó una lluvia de críticas, sin embargo, considerando que las prácticas de confianza deben llevarse a cabo bajo los principios de: transparencia, consistencia, legalidad, competencia y, excepcionalmente, soberanía, entonces los países tienen autonomía para emitir, a discreción por supuesto y sin deslindarse de responsabilidades, autorizaciones de uso de emergencia de cualquier producto médico, y la OMS ha sido muy puntal en respetar dicha autonomía. Cada



Estado nación también tiene la potestad de establecer su listado de ARNs de referencia e incluir otras ARNs no catalogadas por la OMS. <sup>36, 37</sup>

## **6. Vacunas autorizadas**

### **6.1. Vacunas autorizadas por la OMS para su uso de emergencia**

Previo a las autorizaciones de uso de emergencia (EUA) por parte de la OMS, los fabricantes de las vacunas candidatas presentaron las cartas de Expresión de Interés (EOI) para solicitar la evaluación correspondiente. Estas cartas incluyeron la siguiente información:

- a.** Nombre del producto
- b.** Persona de contacto
- c.** Dirección de correo electrónico
- d.** Descripción de la vacuna, presentación, indicación
- e.** Fase actual del ensayo clínico, fecha de inicio y finalización
- f.** Detalles de alto nivel de las interacciones con las autoridades reguladoras nacionales
- g.** Acuerdo en principio para permitir que las autoridades reguladoras nacionales compartan información confidencial con la OMS para facilitar la colaboración
- h.** Estado de las interacciones con COVAX.

Posteriormente se programó una visita para discutir la información a presentar como tal en el expediente y la información complementaria, para proceder a la evaluación EUL/PQ en donde la OMS se comprometió a realizar la revisión de la documentación a la brevedad posible. <sup>38</sup>

De esta manera, la OMS publicó su lista de vacunas para uso de emergencia (EUL) siguiendo los procedimientos de evaluación rigurosa de: los datos de estudios clínicos de fase II avanzada y fase III y de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC); los datos de calidad, seguridad, eficacia, planes de manejo de riesgos y de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Se trata de un proceso de precalificación (PQ) paralelo a una evaluación continua de datos clínicos adicionales y datos de monitoreo de seguridad posterior a la aprobación. <sup>39</sup>

Es importante resaltar que la OMS es asesorada por un grupo consultivo de expertos en vacunas e inmunización (SAGE: Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) para la revisión de los datos disponibles.<sup>40</sup>

Con fecha de actualización del 12 de enero de 2022, las siguientes vacunas se incluyeron en la lista de uso en emergencias de la OMS:

**Tabla 3**

*Listado de vacunas de uso de emergencia autorizadas por la OMS.*<sup>41</sup>

<b>Vacuna/Biofármaco</b>	<b>Fecha de aprobación</b>
Vacuna Pfizer/BioNTech, Comirnaty/BNT162b2	31/12/2020
Vacuna SII/Covishield y AstraZeneca/AZD1222	16/02/2021
Vacuna Janssen, Johnson & Johnson/Ad26.COV2.S	12/03/2021
Vacuna Moderna COVID-19/ARNm 1273	30/04/2021
Vacuna Sinopharm COVID-19/BBIBP-COv	07/05/2021
Vacuna CoronaVac, Sinovac	01/06/2021
Vacuna Covaxin, Bharat Biotech/BBV152	03/11/2021
Vacuna Nuvaxovid, Covovax (SII) bajo la licencia de del estadounidense Novavax/NVX-CoV2373	20/12/2021

## **6.2. Vacunas autorizadas por la OPS para su uso de emergencia**

La página de la Organización Panamericana de la Salud (PAHO por sus siglas en inglés), la cual es de acceso fácil para el público en general, enlista un total de 10 vacunas autorizadas para uso de emergencia, las cuales se citan en la Tabla 4:

**Tabla 4**

*Listado de vacunas de uso de emergencia autorizadas por la OPS.*<sup>42</sup>

<b>Vacuna/Biofármaco</b>	<b>Fecha de aprobación</b>
Vacuna Pfizer/BioNTech, Comirnaty/BNT162b2	31/12/2020
Vacuna Moderna COVID-19/ARNm 1273	16/02/2021
Vacuna AstraZeneca/AZD1222	12/03/2021
Vacuna Janssen, Johnson & Johnson/Ad26.COV2.S	30/04/2021

Vacuna Sinopharm COVID-19/BBIBP-COv	07/05/2021
Vacuna CoronaVac, Sinovac	01/06/2021
Vacuna Covaxin, Bharat Biotech/BBV152	03/11/2021
Vacuna Convidecia, CanSinoBIO/Ad5-nCoV	17/12/2021
Vacuna Valneva/ VLA2001	*
Vacuna Nuvaxovid, Novavax/NVX-CoV2373	20/12/2021

*\*sin dato preciso*

### 6.3. Vacunas autorizadas para su uso de emergencia en México

De acuerdo a la página del Gobierno Federal, las vacunas COVID-19 autorizadas para uso de emergencia en México son las siguientes (Tabla 5):

**Tabla 5**

*Listado de vacunas de uso de emergencia autorizadas en México.*<sup>43</sup>

Vacuna/Biofármaco	Fecha de aprobación en México	Observaciones
Vacuna Pfizer/BioNTech/BNT162b2 (PBS)	11/12/2020 24/06/2021	Enlistada por la OMS (EUL)
Vacuna Pfizer/BioNTech/BNT162b2, formulación Tris-Sacarosa, presentación pediátrica para niñas y niños de 5 a 11 años y 6 meses a 4 años de edad, ajustando la dosis para ambos grupos etarios.	03/03/2022	Enlistada por la OMS (EUL)
Vacuna AstraZeneca/AZD1222 ChAdOx-1-S (recombinante): Vaxzevria, Covishield. <i>*De acuerdo al programa de PQ de la OMS</i>	04/01/2021 12/02/2021 21/04/2021*	Enlistada por la OMS (EUL)
Vacuna Convidecia CanSinoBIO/Ad5-nCoV	08/02/2021	Enlistada por la OMS (EUL)

Vacuna Sputnik/Gam-COVID-Vac	02/02/2021	En proceso de evaluación por la OMS.
Vacuna CoronaVac, Sinovac/ SARS-CoV-2 inactivado (Células Vero).	09/02/2022	Enlistada por la OMS (EUL)
Vacuna Covaxin, Bharat Biotech/BBV152	06/04/2021	Enlistada por la OMS (EUL)
Vacuna Janssen, Johnson & Johnson/Ad26.COV2.S	27/05/2021	Enlistada por la OMS (EUL)
Vacuna Spikevax, Moderna	17/08/2021	Enlistada por la OMS (EUL)
Vacuna Abdala, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) en Cuba/CIGB-66	28/12/2021	No enlistada por la OMS
Vacuna Soberana 02, Instituto Finlay de Vacunas, BioCubaFarma/So2	18/11/2022	No enlistada por la OMS
Vacuna Soberana Plus, Instituto Finlay de Vacunas, BioCubaFarma/So2P	18/11/2022	No enlistada por la OMS

### 6.3.1. Características generales de las vacunas COVID-19 aprobadas y aplicadas en México según su plataforma de diseño

**Tabla 6**

*Vacunas de RNAm: Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19.*

<b>Biofármaco/Fármaco</b>	<b>BNT162b2 Buffer Fosfato Salino (PBS), autorizada originalmente y BNT162b2 Buffer Tris-Sacarosa (Trometamina).</b>
<b>Nombre comercial o Denominación distintiva</b>	Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19.

---

Comirnaty<sup>®</sup> es el nombre comercial asignado y se aprobó por parte de la FDA el 23 de Agosto de 2021, sin modificaciones en la fórmula, para ser administrada en personas de 16 años o más. La vacuna monovalente Pfizer-BioNTech COVID-19 (porque ocupa la cepa original de SARS-CoV-2) actualmente ya no está autorizada para su uso en los Estados Unidos de Norteamérica a partir del 18 de abril de 2023.

La Vacuna bivalente (cepa original de SARS-CoV-2 y Ómicron: linajes BA.4/BA.5) Tris-Sacarosa (trometamina), recientemente se aprobó el 14 de marzo de 2023 para administrarse en personas a partir de los 6 meses de edad para prevenir la COVID-19.<sup>44, 45</sup>

---

**Fabricante/Titular**

Pfizer-BioNTech

---

**Tipo de Vacuna (Plataforma de Diseño)**

**Enfoque genético:** RNA mensajero (ARNm) producido por transcripción (in vitro) a partir de DNA y contiene la información genética para codificar la proteína “spike” (S) en ausencia del virus SARS-CoV-2.

Los Anticuerpos neutralizantes específicos al unirse a la proteína S impedirán que el virus se acople a los receptores ACE2.<sup>46</sup>

---

**Presentación**

La siguiente presentación contiene 6 dosis por vial:

Tapa morada (Buffer PBS), para personas de 12 años o más. Se diluye con 1,8 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 %, USP antes de usar.

Las siguientes presentaciones contienen 10 dosis por vial:

Tapa gris (Buffer Tris), para personas de 12 años o más. No requiere diluirse antes de su uso.

Tapa naranja (Buffer Tris), para niños de 5 a 11 años de edad.

---

	Tapa marrón (Buffer Tris), para niños de 6 meses a 4 años de edad. <sup>47, 48, 49</sup>
<b>Dosis</b>	30 µg por dosis (0.3 mL) para personas de 12 años y mayores. 10 µg por dosis (0.2 mL) para niños de 5 a 11 años (1.3 mL de diluyente por vial). 3 µg por dosis (0.2 mL) para niños de 6 meses a 4 años. <sup>48, 49</sup>
<b>Intervalo de dosis en los estudios de Fase III</b>	2 dosis con 21 días de diferencia. Para niños de 6 meses a 4 años de edad, la serie primaria es de tres dosis (la 3era dosis con una diferencia de 8 semanas después de la 2da dosis). <sup>49</sup>
<b>¿Pertenece a la Lista de Autorizaciones de Uso de Emergencia de la OMS (EUL)?</b>	Sí. Se considera segura para uso pediátrico realizando una dilución con 1.3 mL de Cloruro de sodio al 0.9% por vial. <sup>50</sup>
<b>Eficacia</b>	La Eficacia Vacunal (EV) fue de 95 % (IC 95 %: 90.3 % - 97.6 %) en el ensayo clínico de Fase III. <sup>46</sup>
<b>Estatus</b>	Autorizada para uso de emergencia en México.
<b>Composición</b>	Contiene: RNAm sintético el cual codifica para la proteína Spike (proteína espiga) del SARS CoV2 y se encuentra envuelto en partículas nanolipídicas. <sup>45</sup> <b>Lípidos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ((4- hidroxibutil)azanediil) bis(hexano-6,1-diilo)bis(2-hexildecanoato o ALC-0315),</li> <li>▪ 2- [(polietilenglicol)- 2000]-N,N ditetradecilacetamida,</li> <li>▪ 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina y</li> <li>▪ Colesterol.</li> </ul> <b>Buffer Fosfato Salino (PBS-Sacarosa), actualmente en desuso:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cloruro de potasio</li> </ul>

- 
- Fosfato monobásico de potasio
  - Fosfato dibásico de sodio dihidratado
  - Cloruro de sodio
  - Sacarosa.

**Agua Grado Inyectable (WFI).**

Al respecto, se realizaron algunas modificaciones en la fórmula utilizando otro buffer (Buffer Tris- Sacarosa), primero para poder administrarse en niños y preadolescentes y posteriormente esta modificación permitió mantener la estabilidad de la fórmula durante los procesos de fabricación, distribución y almacenamiento.<sup>44</sup>

- Sacarosa (azúcar de mesa)
- Trometamina
- Clorhidrato de trometamina

---

**Condiciones de uso/almacenamiento**

Debe protegerse de la luz.

Los viales congelados se almacenan bajo las siguientes condiciones:

A un intervalo de temp. de -80 a -60 °C hasta por 6 meses.

**de** A un intervalo de temp. de -25 a -15 °C sólo durante 2 semanas.

A un intervalo de temp. de 2 a 8 °C hasta por 31 días.

**Para uso pediátrico:**

Los viales congelados se almacenan en ultracongelación a una temperatura de -90°C a -60°C hasta la fecha de caducidad.

A un intervalo de temp. de 2 a 8 °C hasta por 10 semanas.<sup>45, 46</sup>

---

*Nota.* Es una vacuna segura y de fácil manipulación ya que se evitan los riesgos potenciales de trabajar con patógenos vivos, sin embargo, requiere temperaturas de ultracongelación lo que dificulta su distribución.

Al contener RNAm se vuelve inestable, por lo que requiere de bastantes excipientes (nanopartículas lipídicas) para mantener la estabilidad del material genético. Las

modificaciones en su formulación han mejorado su estabilidad. Se trata de una vacuna muy costosa.<sup>51</sup>

**Tabla 7**

*Vacunas de RNAm: Vacuna Moderna*

<b>Biofármaco/Fármaco</b>	<b>RNAm-1273</b>
<b>Nombre comercial o Denominación distintiva</b>	Spikevax
<b>Fabricante/Titular</b>	Moderna, Inc.
<b>Tipo de vacuna (Plataforma de Diseño)</b>	<b>Enfoque genético:</b> Se trata de RNAm que contiene la información para codificar la proteína “spike” (S) del virus SARS-CoV-2. <sup>46</sup>
<b>Presentación</b>	14 dosis de 0.5 mL cada una. <sup>46</sup>
<b>Dosis</b>	<p>La OMS realizó las siguientes recomendaciones:</p> <p>17 años o más: Administrar una pauta de dos dosis de 100 µg (0.5 mL cada una).</p> <p>12 a 17 años o más: Pauta de dos dosis de 100 µg (0.5 mL cada una).</p> <p>6 a 11 años: Pauta de dos dosis de 50 µg (0.25 mL cada una).</p> <p>6 meses a 5 años: Pauta de dos dosis de 25 µg (0.25 mL cada una).<sup>52</sup></p> <p>En México se aplicó a partir de los 18 años de edad en adelante.</p>
<b>Intervalo de dosis en los estudios de Fase III</b>	28 a 42 días después de aplicada la primera dosis. Intervalo de administración de acuerdo a la guía técnica para la aplicación de la vacuna Spikevax en México. <sup>46</sup>
<b>¿Pertenece a la Lista de Autorizaciones de Uso de</b>	Sí. La vacuna es segura y eficaz para todos a partir de los 6 meses de edad. La OMS también recomienda administrarla en



<b>Emergencia de la OMS (EUL)?</b>	embarazadas y madres lactantes siempre y cuando los beneficios de su aplicación sean superiores a los riesgos. <sup>52</sup>
<b>Eficacia</b>	“La eficacia de Spikevax para prevenir la COVID-19, independientemente de la infección previa por SARS-CoV-2 (determinada mediante serología inicial y pruebas de muestras de hisopado nasofaríngeo) a partir de 14 días después de la segunda dosis fue del 93,6 % (intervalo de confianza del 95 %: 88,6 %; 96,5 %)”. <sup>53</sup>
<b>Estatus</b>	Autorizada para uso de emergencia en México.
<b>Composición</b>	<p><b>Excipientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lípido SM-102 (heptadecano-9-il 8-((2-hidroxi)etil)[6-oxo-6-(undeciloxi)hexil]amino}octanoato)</li> <li>▪ Colesterol</li> <li>▪ 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)</li> <li>▪ 1,2-Dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000-DMG)</li> <li>▪ Trometamol</li> <li>▪ Clorhidrato de trometamol</li> <li>▪ Ácido acético</li> <li>▪ Acetato sódico trihidrato</li> <li>▪ Sacarosa</li> <li>▪ Agua grado inyectable. <sup>46</sup></li> </ul>
<b>Condiciones de uso/almacenamiento</b>	<p>Debe protegerse de la luz.</p> <p>Se conserva entre -50 °C y -15 °C hasta su caducidad.</p> <p>La vacuna puede descongelarse en refrigerador convencional a temperaturas entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente.</p> <p>Los viales sin abrir se almacenan a una temperatura de refrigeración de 2°C a 8°C hasta por 30 días.</p>

---

Los viales sin abrir se almacenan a una temperatura ambiente (8°C a 25°C) hasta por 24 horas. <sup>46</sup>

---

*Nota.* Es una vacuna segura y de fácil manipulación ya que se evitan los riesgos potenciales de trabajar con patógenos vivos, sin embargo, requiere temperaturas de ultracongelación lo que dificulta su distribución. <sup>50</sup>

**Tabla 8**

*Vacunas de subunidades proteicas: Vacuna Abdala*

<b>Biofármaco/Fármaco</b>	<b>Candidato vacunal anti-SARS-CoV-2: Abdala</b>
<b>Nombre comercial o Denominación distintiva</b>	Vacuna de subunidad proteica COVID-19: Abdala
<b>Fabricante/Titular</b>	Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) en Cuba: Fabricación del Ingrediente activo. Empresa Laboratorios Farmacéuticos AICA: Aquí se realiza el Llenado y envasado.
<b>Tipo de vacuna (Plataforma de Diseño)</b>	<b>Enfoque de subunidades (vacunas de proteínas recombinantes):</b> Consiste en la producción de la proteína “spike” (S) o de subfragmentos de ésta (proteína RBD) mediante técnicas de biología molecular. <sup>46</sup>
<b>Presentación</b>	Suspensión Inyectable. Viales de 10 dosis
<b>Dosis</b>	50 µg/0.5 mL Se administra a partir de los 18 años cumplidos. <sup>46</sup>
<b>Intervalo de dosis en los estudios de Fase III</b>	Esquema de tres dosis con un intervalo entre dosis de 14 a 28 días. Intervalo de administración de acuerdo a la guía técnica para la aplicación de la vacuna Abdala en México. <sup>46</sup>
<b>¿Pertenece a la Lista de Autorizaciones de Uso de</b>	No. En espera de la presentación de la Carta o Solicitud de Expresión de Interés por parte del fabricante (EOI) para la

<b>Emergencia de la OMS (EUL)?</b>	precalificación y Autorización de Uso de Emergencia por parte de la OMS. <sup>53</sup>
<b>Eficacia</b>	En el estudio clínico Fase III de eficacia vacunal, Abdala demostró una eficacia de 92.28% en la reducción del riesgo de padecer enfermedad sintomática por COVID-19, en comparación con el grupo placebo (IC al 95%: 85.74% a 95.82%), 98.1% en la prevención de la enfermedad sistémica severa, y 94.1% en la prevención de mortalidad, cumpliendo los requisitos exigidos por la OMS para estas vacunas. <sup>46</sup>
<b>Estatus</b>	<p>Primer candidato vacunal cubano con autorizo de uso de emergencia otorgado por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), Autoridad Reguladora de la República de Cuba el 09/07/2021. El CECMED inspeccionó las plantas productivas y analizó la información relacionada con los estudios preclínicos, clínicos y toxicológicos realizados con el candidato vacunal. <sup>54</sup></p> <p>El representante de la OPS/OMS en Cuba, Dr. José Moya, afirmó que no existe una supuesta descalificación de la OMS a los fármacos cubanos. <sup>55</sup></p> <p>The Lancet Discovery Science publicó en su revista Clinical Medicine un artículo científico sobre la vacuna Abdala, en la que evidencia que es segura, bien tolerada e induce una potente respuesta inmune contra el SARS-CoV-2. <sup>56</sup></p>
<b>Composición</b>	<p>Cada dosis de 0.5 mL contiene:</p> <p><b>Principio activo:</b> Proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2 (RBD) 50 µg.</p> <p>La proteína recombinante RBD (Dominio de Unión del virus SARS-CoV2 al Receptor ECA2 que se encuentra en células humanas) ha sido expresada en la levadura <i>Pichia pastoris</i>,</p>

adyuvada en hidróxido de aluminio (una proteína siempre requiere de un adyuvante). El Antígeno (Ag) RBD al unirse al Receptor ECA2 provoca la producción de anticuerpos (Ac) para neutralizar la infección de células humanas frente a SARS-CoV2.<sup>57</sup>

**Excipientes:**

- Tiomersal
- Gel de hidróxido de aluminio
- Hidrógenofosfato de disodio
- Dihidrógenofosfato de sodio dihidratado
- Cloruro de sodio
- Agua grado inyectable.<sup>57</sup>

---

**Condiciones de uso/almacenamiento**      Periodo de vida útil: 6 meses.  
 Se almacena a una temperatura de 2 a 8 °C.<sup>57</sup>

---

*Nota.* Presenta ventajas logísticas en términos de almacenamiento y distribución. Constituye una opción factible para entornos con recursos limitados.

**Tabla 9**

*Vacunas de subunidades proteicas: Soberana y Soberana Plus.*

		<b>Candidatos vacunales conjugados anti-SARS-Cov-2</b>
<b>Biofármaco/Fármaco</b>		<b>Soberana 02 So2: (FINLAY-FR-2)</b> <b>Soberana Plus So2P: (FINLAY-FR-1A).<sup>58</sup></b>
<b>Nombre comercial</b>	<b>o</b>	Soberana 02 So2
<b>Denominación distintiva</b>		Soberana Plus So2P
<b>Fabricante/Titular</b>		Creada por el Instituto Finlay de Vacunas en colaboración con el Centro de Inmunología Molecular del Grupo de Industrias Biotecnológica y Farmacéutica de Cuba BioCubaFarma. <sup>58</sup>

<b>Tipo de vacuna (Plataforma de Diseño)</b>	<p><b>Vacuna de proteínas recombinantes conjugadas o subunidades proteicas:</b></p> <p><b>Soberana So2:</b></p> <p>El antígeno es la proteína recombinante del dominio de unión al receptor (RBD) conjugada químicamente con el toxoide tetánico (TT).</p> <p><b>Soberana Plus So2P:</b> concebida como una vacuna de refuerzo.</p> <p>Protege de la reinfección con nuevas cepas a pacientes convalecientes y a personas inmunizadas con otra vacuna. <sup>58</sup></p>
<b>Presentación</b>	<p>Suspensión inyectable de 0.5 mL</p> <p>Vial en presentación unidosis.</p>
<b>Dosis (denominada también “Fortaleza” de acuerdo a la terminología empleada en Cuba)</b>	<p>15 µg o 25 µg de RBD conjugado con 20 µg de TT en 0.5 mL</p>
<b>Intervalo de dosis en los estudios de Fase</b>	<p>28 días.</p>
<b>¿Pertenece a la Lista de Autorizaciones de Uso de Emergencia de la OMS (EUL)?</b>	<p>No.</p>
<b>Eficacia</b>	<p>De acuerdo a los resultados de fase1/2, la eficacia con la segunda dosis fue de 69.7% (IC 95% 56.5–78.9) contra COVID-19 sintomático y 74.9% (IC 95% 33.7–90.5) contra COVID-19 grave, en un contexto de circulación de VOC (variante de preocupación, por sus siglas en inglés) Beta y Delta. <sup>59</sup></p>

---

La Eficacia Vacunal (EV) para la combinación heteróloga de tres dosis: 2 dosis de Soberana 02 y una dosis de Soberana Plus fue del 92.0 % (IC del 95 %: 80.4–96.7).

Actualmente, se discute con el CECMED si con los resultados disponibles del ensayo en adolescentes es posible autorizar el uso de emergencia de la vacuna en esa población.<sup>60</sup>

De acuerdo a los resultados de los estudios de fase IIa, Soberana 02 de 25 µg fue segura e inmunogénica en personas de 19 a 80 años, provocando anticuerpos neutralizantes (inmunogenecidad) y una respuesta específica de células T.

En los estudios de fase, la 3era dosis consistió en administrar a un determinado grupo Soberana 02 de 25 µg de RBD/alúmina (grupo homólogo) y a otro grupo Soberana Plus de 50 µg de RBD/alúmina (grupo heterólogo). Ambas incrementaron la concentración de IgG.<sup>61</sup>

---

**Estatus**

Autorización de inicio de ensayo clínico (Estudio Fase I) por parte del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos CECMED de la República de Cuba el 29/10/2020.

Contexto: Representantes de la oficina de la OPS/OMS en Cuba visitaron el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC) para revisar los resultados de la eficacia de las vacunas Abdala, Soberana 02 y Soberana Plus y determinar cómo avanzar en el proceso de precalificación de los candidatos vacunales por parte de la OMS.

---

	Autorizada para uso de emergencia en México, sin embargo, la vacuna soberana So2 aún no ha sido aplicada como parte de las campañas de vacunación.
<b>Composición</b>	<b>Soberana 02 So2:</b> Cada dosis contiene 25 µg de la proteína específica RBD absorbida en Hidróxido de Aluminio
	<b>Soberana Plus So2P:</b> Cada dosis contiene 50 µg de la proteína específica RBD absorbida en Hidróxido de Aluminio.
	<b>Excipientes:</b> Hidróxido de aluminio, Tiomersal o merthiolate (conservante a base de mercurio etílico para evitar el crecimiento de microorganismos). Cloruro de sodio.
	<b>Buffer de fosfatos:</b> Fosfato disódico, Fosfato monobásico de sodio Agua grado inyectable. <sup>62</sup>
<b>Condiciones de uso/almacenamiento</b>	Debe almacenarse a 2 a 8 °C. Su vida útil es de 4 meses. Para Soberana Plus se están realizando estudios de estabilidad para determinar su tiempo de vida.
<i>Nota.</i> Presenta ventajas logísticas en términos de almacenamiento y distribución (2-8 °C). Constituye una opción factible para entornos con recursos limitados.	

**Tabla 10**

*Vacunas de vectores virales: Vacuna AstraZeneca COVID-19.*

<b>Biofármaco/Fármaco</b>	<b>AZD1222 ChAdOx1 nCoV-19 [recombinante].</b>
	<b>Ch = Adenovirus de Chimpancé</b>
	<b>Ad = Adenovirus</b>
	<b>Ox = Oxford</b>

<b>Nombre comercial</b>	o	Vacuna AstraZeneca COVID-19;
<b>Denominación distintiva</b>		Vacuna Vaxzevria Vacuna Covishield.
<b>Fabricante/Titular</b>		AstraZeneca/Universidad de Oxford; SK Bioscience Co. Ltd. Serum Institute of India Pvt. Ltd. (Vacuna Covishield).
<b>Tipo de vacuna (Plataforma de Diseño)</b>		<b>Enfoque de virus completo:</b> Vector Viral no replicante.
<b>Presentación</b>		Vial multidosis (10 dosis): 5 X 10 <sup>10</sup> partículas virales (dosis estándar).
<b>Dosis</b>		0.5 mL por dosis. Se administra a partir de los 18 años cumplidos
<b>Intervalo de dosis en los estudios de Fase III</b>		2 dosis con 8 a 12 semanas de diferencia. Intervalo de administración de acuerdo a la guía técnica para la aplicación de la vacuna AstraZeneca COVID-19 en México. <sup>46</sup>
<b>¿Pertenece a la Lista de Autorizaciones de Uso de Emergencia de la OMS (EUL)?</b>		Sí. Es segura y eficaz en personas de 18 años o más. <sup>63</sup>
<b>Eficacia</b>		Eficacia del 72% contra la infección sintomática por SARS CoV-2 de acuerdo a un análisis primario de datos. <sup>63</sup>
<b>Estatus</b>		Autorizada para uso de emergencia en México.
<b>Composición</b>		<b>Principio activo:</b> Basada en un vector de Adenovirus de chimpancé, de replicación deficiente (inocuo), el cual codifica para la proteína “spike” del SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S). Producido en líneas celulares procedentes de células embrionarias de riñón humano (HEK) 293 modificadas genéticamente y por tecnología de ADN recombinante. <sup>64</sup>



---

**Excipientes:**

- L-Histidina
- Hidrocloruro de L-histidina monohidrato
- Cloruro de magnesio hexahidrato
- Polisorbato 80 (E 433)
- Etanol
- Sacarosa
- Cloruro de sodio
- Edetato disódico (dihidrato)
- Agua grado inyectable. <sup>64</sup>

---

**Condiciones de uso/  
almacenamiento**

No debe congelarse.

Debe protegerse de la luz.

Debe conservarse entre 2 °C y 8 °C.

Puede utilizarse hasta 6 horas después de su apertura si se mantiene entre 2 °C y 8 °C. <sup>46, 64</sup>

---

*Nota.* Al desarrollar este tipo de vacuna, se trabaja con vectores virales inocuos. No requiere de adyuvantes. Es de bajo costo y no requiere temperaturas de almacenamiento ultrafrías.

**Tabla 11**

*Vacunas de vectores virales: Vacuna Cansino.*

---

<b>Biofármaco/Fármaco</b>	<b>Ad5-nCoV</b>
<b>Nombre comercial o Denominación distintiva</b>	Convidecia
<b>Fabricante/Titular</b>	Cansino Biologics Inc.
<b>Tipo de vacuna (Plataforma de Diseño)</b>	<b>Enfoque de virus completo:</b> Vector viral no replicante (inocuo) portador del gen que codifica para la proteína “spike” S del SARS-CoV2. La vacuna induce la respuesta inmune, generando anticuerpos específicos neutralizantes contra las proteínas RBD y S. <sup>46</sup>

---

<b>Presentación</b>	Vial de dosis única de 0.5 mL. Vial multidosis: 10 dosis de 0.5 mL cada una.
<b>Dosis</b>	$\geq 4 \times 10^{10}$ partículas virales en un vial de 0.5 mL.
<b>Intervalo de dosis en los estudios de Fase III</b>	Dosis única. Se administra a partir de los 18 años cumplidos.
<b>¿Pertenece a la Lista de Autorizaciones de Uso de Emergencia de la OMS (EUL)?</b>	La fecha de su aprobación está por confirmarse (to be confirmed o TBC), sin embargo, la OMS ha publicado una serie de recomendaciones con respecto a su uso. La vacuna es segura y eficaz para personas mayores de 18 años o más (sin límite de edad superior). <sup>53, 65</sup> Aún no se dispone de datos suficientes sobre la administración de la vacuna en mujeres embarazadas. La OMS recomienda el uso de la vacuna en mujeres lactantes, dado que la vacuna Ad5-nCoV no está elaborada con virus vivos, por lo que es poco probable que suponga un riesgo para el niño lactante.
<b>Eficacia</b>	Eficacia reportada: del 58 % contra la enfermedad sintomática. Del 92% contra la enfermedad grave. <sup>65</sup>
<b>Estatus</b>	Autorizada para uso de emergencia en México.
<b>Composición</b>	<b>Principio activo:</b> Vector de Adenovirus tipo 5 no replicante. <b>Excipientes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Manitol</li> <li>▪ Sacarosa</li> <li>▪ Cloruro de magnesio</li> <li>▪ Cloruro de sodio</li> <li>▪ N-(2-Hidroxiethyl) piperazina-N'-(ácido 2- etanosulfónico)</li> <li>▪ Polisorbato 80</li> <li>▪ Glicerol</li> <li>▪ Agua grado inyectable.</li> </ul>

---

La vacuna no contiene adyuvantes ni conservadores.<sup>46</sup>

---

**Condiciones de uso/  
almacenamiento**

Debe almacenarse entre 2 °C y 8 °C. <sup>46</sup>

---

*Nota.* Su temperatura de almacenamiento es una ventaja. Solo se requiere administrar una dosis y su costo es accesible.

**Tabla 12**

*Vacunas de vectores virales: Vacuna Sputnik V.*

---

<b>Biofármaco/Fármaco</b>	<b>Partículas adenovirales recombinantes, serotipo 26 y partículas adenovirales recombinantes, serotipo 5, dos adenovirus humanos distintos.</b>
<b>Nombre comercial o Denominación distintiva</b>	Gam-COVID-Vac (Sputnik V)
<b>Fabricante/Titular</b>	FSBI Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russia. Gamaleya Research Institute.
<b>Tipo de vacuna (Plataforma de Diseño)</b>	<b>Enfoque de virus completo:</b> Vector de adenovirus humano (aquel que comúnmente causa infecciones virales respiratorias agudas o también denominado “resfriado común”) no replicante (inocuo) portador del gen que codifica para la proteína “spike” (S) del coronavirus SARS-CoV-2. <sup>18, 46</sup>
<b>Presentación</b>	3 mL de vacuna con 5 dosis de 0.5 mL (vial multidosis). <sup>46</sup> Componente 1: Tapa azul Componente 2: Tapa roja
<b>Dosis</b>	10 <sup>11</sup> partículas virales por dosis por cada adenovirus recombinante. 0.5 mL/dosis. <sup>46</sup>

---

<b>Intervalo de dosis en los estudios de Fase III</b>	2 dosis con 21 a 90 días de diferencia. En la primera dosis se administra el vector Ad26 y en la segunda dosis se administra el vector Ad5. <sup>46</sup>
<b>¿Pertenece a la Lista de Autorizaciones de Uso de Emergencia de la OMS (EUL)?</b>	No. En proceso de evaluación EUL/PQ (aún no incluida en la Lista de Uso de Emergencia). <sup>53</sup> El Comité de Medicamentos Humanos de la EMA (CHMP) continúa con la revisión de datos (rolling review) desde marzo 2021, la cual concluirá una vez reunida la suficiente evidencia para la solicitud formal de autorización de comercialización. <sup>66</sup>
<b>Eficacia</b>	Del 91.4 % contra la infección sintomática por coronavirus. <sup>46</sup>
<b>Estatus</b>	Autorizada para uso de emergencia en México. Esta vacuna ha sido aplicada actualmente en más de 70 países. <sup>19</sup>
<b>Composición</b>	<b>Principio activo:</b> 2 Componentes vectoriales: rAd26-S y rAd5-S. <b>Excipientes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tris (hidroximetil) aminometano,</li> <li>▪ Cloruro de sodio,</li> <li>▪ Sacarosa,</li> <li>▪ Cloruro de Magnesio Hexahidrato,</li> <li>▪ Sal sódica dihidrato EDTA</li> <li>▪ Polisorbato-80</li> <li>▪ Etanol 95%</li> <li>▪ Agua grado inyectable. <sup>46</sup></li> </ul>
<b>Condiciones de uso/almacenamiento</b>	Debe protegerse de la luz. Debe almacenarse a una temperatura no superior a los -18°C. Una vez descongelada, se usa dentro de los primeros 120 minutos y no puede volver a congelarse. Su vida útil es de 3 meses. <sup>46</sup>

---

*Nota.* Su fabricación implica el uso de pocos excipientes. Tiene un costo asequible.

**Tabla 13**

*Vacunas de vectores virales: Vacuna Janssen.*

<b>Biofármaco/Fármaco</b>	<b>Ad26.COVS-2-S</b>
<b>Nombre comercial</b>	Janssen Vaccine
<b>Denominación distintiva</b>	Jcovden
<b>Fabricante/Titular</b>	Janssen Pharmaceutical Companies de Johnson & Johnson.
<b>Tipo de Vacuna (Plataforma de Diseño)</b>	<b>Enfoque de virus completo:</b> Vector viral no replicante.
<b>Presentación</b>	Suspensión inyectable Vial multidosis que contiene 5 dosis de 0.5 mL. <sup>67</sup>
<b>Dosis</b>	No menos de 8.92 log <sub>10</sub> unidades infecciosas (U.Inf.). 0.5 mL por dosis. <sup>67</sup>
<b>Intervalo de dosis en los estudios de Fase III</b>	Dosis única. Se administra a partir de los 18 años cumplidos. <sup>67, 68</sup>
<b>¿Pertenece a la Lista de Autorizaciones de Uso de Emergencia de la OMS (EUL)?</b>	Sí. La vacuna es segura y eficaz para todas las personas de 18 años de edad y mayores. La OMS recomienda administrar la vacuna de Janssen en el embarazo siempre que los beneficios de la vacunación superen los posibles riesgos. Lo anterior se establece a partir de los resultados de estudios previos en los que más de 1600 mujeres embarazadas recibieron vacunas con la misma plataforma vacunal contra otros agentes infecciosos como el virus del Ébola y en los que no se hallaron problemas de seguridad. <sup>67, 68</sup>
<b>Eficacia</b>	La Eficacia de la vacuna frente a COVID-19 grave en adultos seronegativos a SARS-CoV-2 fue de 76.7% a los 14 días después de la vacunación. <sup>67</sup>

<b>Estatus</b>	Autorizada para uso de emergencia en México.
<b>Composición</b>	<p><b>Principio activo:</b> Vector de adenovirus humano tipo 26 (Ad26) recombinante, incompetente para su replicación. Este vector contiene el gen que codifica la proteína “spike” (S) del coronavirus SARS CoV-2.</p> <p><b>Excipientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (HBCD),</li> <li>▪ Ácido cítrico monohidrato</li> <li>▪ Etanol</li> <li>▪ Ácido clorhídrico</li> <li>▪ Polisorbato 80</li> <li>▪ Cloruro de sodio</li> <li>▪ Hidróxido de sodio,</li> <li>▪ Citrato de sodio dihidrato,</li> <li>▪ Agua grado inyectable.<sup>67</sup></li> </ul>
<b>Condiciones de uso/almacenamiento</b>	<p>Debe protegerse de la luz.</p> <p>Se debe conservar y transportar entre -25 °C y -15 °C.</p> <p>Una vez descongelada la vacuna (entre 2 °C y 8 °C), no debe volver a congelarse.</p> <p>Puede conservarse refrigerada entre 2 °C y 8 °C, protegida de la luz, durante un período de hasta 3 meses, sin superar la fecha de caducidad impresa.<sup>67</sup></p>

*Nota.* Una de sus ventajas es que solo se requiere una sola dosis para ser efectiva.

**Tabla 14**

*Vacunas de virus inactivados: Vacuna Sinovac.*

<b>Biofármaco/Fármaco</b>	<b>CoronaVac</b>
<b>Nombre comercial</b>	
<b>Denominación distintiva</b>	Sinovac CoronaVac

<b>Fabricante/Titular</b>	Sinovac Life Sciences
<b>Tipo de Vacuna (Plataforma de Diseño)</b>	<p><b>Enfoque de virus completo:</b> Virus inactivado.</p> <p>Vacuna contra la COVID-19, creada a partir de células de riñón de mono verde africano (células Vero) que han sido inoculadas con SARS-CoV-2 (cepa CZ02). Al final del período de incubación, se cosechó el virus, se inactivó con <math>\beta</math>-propiolactona, se concentró, se purificó y finalmente se absorbió en hidróxido de aluminio.<sup>46</sup></p>
<b>Presentación</b>	<p>Vial o jeringa de 0.5 mL</p> <p>Vial de 1.0 mL</p>
<b>Dosis</b>	<p>0.5 mL por dosis</p> <p>Cada dosis de 0.5 mL de vacuna contiene 600 SU de virus SARS-CoV-2 inactivado como antígeno.<sup>46</sup></p>
<b>Intervalo de dosis en los estudios de Fase III</b>	2 Dosis con 28 a 35 días de diferencia de acuerdo a la guía técnica para la aplicación de la vacuna Sinovac en México. <sup>46</sup>
<b>¿Pertenece a la Lista de Autorizaciones de Uso de Emergencia de la OMS (EUL)?</b>	<p>Sí. De acuerdo a la OMS, esta vacuna es segura y eficaz en las personas de 18 años o más.</p> <p>Los datos para evaluar la seguridad de su administración en mujeres embarazadas aún son insuficientes, sin embargo, al fabricarse a base de virus inactivado, se ha demostrado no genera toxicidad, por lo cual la OMS recomienda su uso cuando los beneficios superan los riesgos, brindando a la mujer embarazada la información correspondiente (consentimiento informado).<sup>69</sup></p>
<b>Eficacia</b>	De acuerdo a un estudio de Fase III realizado en Brasil, la eficacia reportada fue del 51 % contra la infección sintomática por SARS-CoV2 y una eficacia del 100 % contra la enfermedad grave. <sup>69</sup>
<b>Estatus</b>	Autorizada para uso de emergencia en México.

<b>Composición</b>	<b>Excipientes:</b>	
	▪	Hidróxido de aluminio
	▪	Fosfato de hidrógeno disódico dodecahidratado,
	▪	Fosfato dihidrógeno sódico monohidratado
		▪ Cloruro de sodio. <sup>46</sup>
<b>Condiciones de uso/almacenamiento</b>	No debe congelarse.	
	Debe protegerse de la luz	
	Su temperatura de transporte y almacenamiento es entre 2 y 8 °C. <sup>46</sup>	

*Nota.* Su temperatura de almacenamiento es una clara ventaja. El tiempo de producción puede ser relativamente largo debido a que para su fabricación se requieren laboratorios especiales con un nivel de bioseguridad 3 para producir grandes cantidades del virus. Por ello, se requieren pruebas de seguridad exhaustivas para garantizar que no vuelva a ser infeccioso.

**Tabla 15**

*Vacunas de virus inactivados: Vacuna Bharat Biotech.*

<b>Biofármaco/Fármaco</b>	<b>BBV152</b>
<b>Nombre comercial o Denominación distintiva</b>	Covaxin
<b>Fabricante/Titular</b>	Bharat Biotech en colaboración con el Consejo Indio de Investigación Médica (ICMR) - Instituto Nacional de Virología (NIV). Se desarrolla y fabrica en las instalaciones de alta contención BSL-3 (nivel de bioseguridad 3) de Bharat Biotech. <sup>17</sup>
<b>Tipo de Vacuna (Plataforma de Diseño)</b>	<b>Enfoque de virus completo:</b> Virus inactivado. Células Vero inactivadas.
<b>Presentación</b>	Vial de dosis única Vial multidosis



<b>Dosis</b>	6 ug Dosis única: 0.5 mL 10 o 20 dosis por vial.
<b>Intervalo de dosis en los estudios de Fase III</b>	2 dosis con 28 días de diferencia.
<b>¿Pertenece a la Lista de Autorizaciones de Uso de Emergencia de la OMS (EUL)?</b>	Sí. De acuerdo a la OMS, esta vacuna es segura y eficaz en las personas de 18 años o más. <sup>70</sup>
<b>Eficacia</b>	La eficacia teórica observada contra la enfermedad sintomática de COVID-19 fue del 77.8 % a partir de los 14 días, después de administrarse la segunda dosis.  La eficacia teórica observada contra la enfermedad sintomática de COVID-19 grave fue del 93.4 %  En menores de 60 años, la eficacia teórica fue del 79 %.  En personas de 60 años o más, la eficacia teórica fue del 68 %. <sup>17</sup>
<b>Estatus</b>	Autorizada para uso de emergencia en México.
<b>Composición</b>	<b>Principio activo:</b> 6 µg de virión (partícula vírica) completo inactivado antígeno SARS-CoV-2 (cepa: NIV-2020- 770). <b>Excipientes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hidróxido de aluminio en gel</li> <li>▪ Agonistas de los TLR (Receptores tipo Toll) 7/8 (inmunoterapéuticos o adyuvantes de vacunas para el tratamiento de enfermedades infecciosas -imidazoquinolinas-)</li> <li>▪ 2-fenoxietanol</li> <li>▪ Buffer de fosfatos. <sup>17</sup></li> </ul>

<b>Condiciones de uso/almacenamiento</b>	No debe congelarse. Debe protegerse de la luz Su temperatura de almacenamiento es entre 2 y 8 °C. <sup>17</sup>
--	---

*Nota.* Su temperatura de almacenamiento es una clara ventaja. El tiempo de producción puede ser relativamente largo debido a que para su fabricación se requieren laboratorios especiales con un nivel de bioseguridad 3 para producir grandes cantidades del virus. Por ello, se requieren pruebas de seguridad exhaustivas para garantizar que no vuelva a ser infeccioso. Costo asequible.

**Tabla 16**

*Vacunas de virus inactivados: Vacuna Sinopharm.*

<b>Biofármaco/Fármaco</b>	<b>BBIBP-CorV</b>
<b>Nombre comercial o Denominación distintiva</b>	(Sinopharm): Vacuna COVID-19 (Vero-cell), inactivada.
<b>Fabricante/Titular</b>	Sinopharm/Beijing Institute of Biological Products Co. Ltd., China. <sup>71</sup>
<b>Tipo de vacuna (Plataforma de Diseño)</b>	<b>Enfoque de virus completo:</b> Virus inactivado. Se aislaron tres cepas de SARS-CoV-2 provenientes de muestras de lavado broncoalveolar realizado en garganta de pacientes hospitalizados por un brote de COVID-19 para desarrollar modelos preclínicos de neutralización in vitro para una vacuna candidata inactivada contra el SARS-CoV-2. La cepa HB02 al mostrar una replicación óptima en células Vero, fue seleccionada para el desarrollo de la vacuna SARS-CoV-2 inactivada (BBIBP-CorV). <sup>71</sup>
<b>Presentación</b>	Suspensión inyectable que se presenta en un vial multidosis de 2, 8 o 10 dosis (0.5 mL por dosis). <sup>71</sup>
<b>Dosis</b>	Se administra en una serie de dos dosis (0.5 mL cada una).

<b>Intervalo de dosis en los estudios de Fase III</b>	2 dosis 21 a 28 días de diferencia
<b>¿Pertenece a la Lista de Autorizaciones de Uso de Emergencia de la OMS (EUL)?</b>	Sí. La vacuna es segura y eficaz para todas las personas a partir de los 18 años de edad. <sup>72</sup>
<b>Eficacia</b>	En un ensayo de fase III se demostró que la administración de esta vacuna protege, al cabo de 14 días después de la 2da dosis, contra la infección por el SARS-CoV-2 en un 73 %, en comparación con la vacuna placebo, y reduce el riesgo de contraer COVID-19 grave en un 80 %, en comparación con la vacuna placebo. <sup>71</sup>
<b>Estatus</b>	Autorización temporal en México.
<b>Composición</b>	<p><b>Principio activo:</b> 6.5 U de antígeno SARS-CoV-2 inactivado/dosis.</p> <p><b>Adyuvante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hidróxido de aluminio.</li> </ul> <p><b>Excipientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fosfato de hidrógeno disódico</li> <li>▪ Fosfato de dihidrógeno de sodio</li> <li>▪ Cloruro de sodio. <sup>71</sup></li> </ul>
<b>Condiciones de uso/almacenamiento</b>	<p>No debe congelarse.</p> <p>Debe protegerse de la luz</p> <p>Su temperatura de transporte y almacenamiento es entre 2 y 8 °C. <sup>71</sup></p>

*Nota.* Al ser un virus inactivado, se requieren pruebas de seguridad exhaustivas para garantizar que no vuelva a ser infeccioso. <sup>73</sup>

Se trata de una vacuna costosa (su costó se estimó en 30 dólares en Argentina y Perú).

Las vacunas anteriores se administran por vía intramuscular (IM). El sitio recomendado es el músculo deltoides.

Como es observable, la amplia gama de tecnologías de diseño ha permitido desarrollar bastantes vacunas, lo que ha garantizado su disponibilidad en caso de que algunas no se aprobaran por razones de calidad (problemas de fabricación), seguridad y eficacia.

### **6.3.2. ¿Y la vacuna Patria?**

La vacuna Patria es una iniciativa del Gobierno de México y de la alianza entre el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y el Laboratorio Avi-Mex, S.A. de C.V. De igual manera, participan investigadores de la Escuela de Medicina Icahn del Hospital Monte Sinaí en Nueva York, de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica y del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), para la producción de la versión mexicana de la vacuna, ya que existen otras versiones en Brasil, Vietnam y Tailandia, pero es la única en administrarse vía intranasal.<sup>74, 75</sup>

Lo anterior, para responder a la necesidad de elaborar una vacuna local, en vista de que los principales fabricantes no pueden satisfacer las demandas globales, según una declaración publicada por la OPS (PAHO). Así mismo, este proyecto nacional pretende retomar la soberanía en la producción de vacunas, la cual se había perdido desde hace aproximadamente dos décadas en nuestro país.

La Vacuna Patria (AVX/COVID-12-HEXAPRO) consiste en un vector viral, proveniente de la enfermedad de Newcastle (NDV) en aves; genéticamente modificado y de replicación deficiente en células de mamíferos, el cual codifica para una versión altamente optimizada de la proteína “spike” (Pre-2P): la proteína “spike” HexaPro, estructuralmente estabilizada por seis prolinas (Pre-6P), y es capaz de desencadenar una respuesta inmune potencial.<sup>9</sup>

Es conveniente recordar que las vacunas de vectores virales se encargan de expresar el antígeno una vez que ingresan a las células del hospedero, desencadenando al mismo tiempo la producción de Ac's y Linfocitos T, y la vacuna Patria no es una excepción a esta regla.

A diferencia de otras vacunas que se administran actualmente, esta vacuna se ha administrado por vía intramuscular y por vía intranasal durante las fases de estudio, para inducir la inmunidad de las mucosas.

La compañía Avimex (una farmacéutica veterinaria mexicana) primero realizó los estudios preclínicos en porcinos y las pruebas de inmunogenicidad (recuento de anticuerpos en sangre) revelaron que la administración intranasal y la intramuscular, así como una combinación de ambas, inducían una potencial producción de anticuerpos capaces de neutralizar los sublinajes B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.427 y B.1.617.2 de las variantes: Alpha, Beta, Gamma, Delta.<sup>74, 76</sup>

Estos resultados positivos motivaron el avance hacia los estudios clínicos fase I y fase II de Refuerzo (2R), cuyos resultados preliminares confirmaron, una vez más, que este biológico es seguro y eficaz para estimular la producción de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 en voluntarios con inmunidad previa (de allí que se identifique a esta fase como “de refuerzo”) sin generar eventos adversos graves en el grupo de seguridad (centinela) y en el resto de los participantes.<sup>76</sup>

Por lo tanto, esta vacuna candidata tiene por objetivo administrarse como una opción de refuerzo, considerando que ya se han aplicado otras plataformas vacunales en la serie primaria de vacunación.<sup>76</sup>

El desarrollo de la vacuna Patria enfrentó algunos desafíos en términos regulatorios, de infraestructura, de disponibilidad de insumos, servicios y equipos, así como el reclutamiento del número suficiente de voluntarios con perfiles aceptables pues al mismo tiempo surgía la variante Ómicron y con ello el número de participantes disminuyó. Sin embargo, para continuar con la evaluación del perfil de seguridad se logró avanzar a los estudios de fase III cuya información

publicada recientemente (mayo 2023) manifiesta que el biológico es seguro, inmunogénico y con desempeño similar a la referencia utilizada, siguiendo el protocolo aprobado por el Comité Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud Pública (CNCTI-SP), por los comités de ética, investigación y bioseguridad de cada uno de los sitios de investigación clínica y por la Cofepris.<sup>76</sup>

Desde luego que aún faltan algunos pasos por seguir como la producción a escala industrial, la autorización de emergencia del producto, un proceso que requiere de visitas continuas e inspecciones al sitio de fabricación; la elaboración de los reportes derivados de las visitas y su integración en los expedientes correspondientes junto con los resultados de las fases clínicas, para posteriormente solicitar su aprobación por parte de la OMS, sin olvidar el monitoreo continuo de los voluntarios participantes.<sup>76</sup>

Se pretende iniciar la fabricación de la vacuna en el último trimestre del presente año bajo la supervisión de la Cofepris.<sup>76</sup>

## **7. Evaluación Beneficio- Riesgo de las vacunas**

Partiendo de la definición de riesgo como la probabilidad de que ocurra daño, se puede deducir que no hay nada o casi nada exento de riesgos, tal es el caso de los productos médicos, incluidas las vacunas.<sup>77</sup>

Las Agencias Reguladoras actualmente evalúan el balance beneficio-riesgo. Se trata de una herramienta útil que permite determinar qué tan seguras son las vacunas (y cualquier otro producto médico) y así poder tomar decisiones en relación con su aprobación. Por ello, es considerada una herramienta decisional.

Como se mencionó anteriormente, la autorización de comercialización solo se otorgará si el balance beneficio-riesgo se considera favorable. De lo contrario, “una vacuna candidata experimental que llegara a causar reacciones adversas graves por encima de la frecuencia

aceptable durante los estudios de fase clínica, muy probablemente no conseguiría la autorización”.<sup>77</sup>

“El balance beneficio-riesgo conlleva a la evaluación de los efectos terapéuticos positivos de la vacuna en relación con los **riesgos relativos a su calidad, seguridad o eficacia** para la salud de los pacientes o la salud pública”.<sup>78</sup>

La evaluación de los perfiles beneficio-riesgo de los medicamentos ha cambiado en los últimos 20 años desde un enfoque no estructurado, subjetivo e inconsistente a un enfoque más estructurado y un proceso objetivo.

Las consideraciones sobre los beneficios, los riesgos y la gestión de riesgos de un medicamento o producto biológico influyen en ciertas decisiones reglamentarias previas y posteriores a la comercialización que las entidades regulatorias toman en cuenta cuando se solicita la aprobación de nuevos medicamentos ó nuevos productos biológicos.

### **7.1. Informe Periódico de Evaluación de Riesgo-Beneficio (PBRER)**

Al respecto, la Guía para la Industria del Consejo Internacional para la Armonización ICH E2C(R2): Informe Periódico de Evaluación de Riesgo-Beneficio (PBRER), sirve de apoyo para que los patrocinadores o Titulares de la autorización o Registro planifiquen los riesgos y beneficios bajo un enfoque cualitativo y estructurado para el desarrollo y la evaluación de fármacos y biofármacos y el cual puede ser útil para la comunicación del balance beneficio-riesgo.<sup>79</sup>

El objetivo principal de un PBRER es presentar un análisis completo de información nueva o emergente sobre los riesgos y beneficios de un medicamento o vacuna para permitir la evaluación de su perfil de seguridad. Se considera que el PBRER brinda mayor énfasis en los beneficios que el PSUR (Periodic Safety Update Reports por sus siglas en inglés), también conocido como Informe o Reporte Periódico de Seguridad (RPS), a menos que las estimaciones de riesgo cambien considerablemente. Sin embargo, en ambos casos es necesario realizar una

evaluación de la relación beneficio-riesgo. Lo anterior refleja un progreso significativo de la Farmacovigilancia como ciencia.<sup>79</sup>

## **7.2. Alcance del PBRER**

El PBRER debe incluir conocimiento acumulativo del producto, proveniente de la evaluación de nuevos datos de seguridad disponibles y que sean relevantes como lo es el contexto de la eficacia/efectividad (beneficio) a partir de la fecha de la primera aprobación en cualquier país del mundo o la primera autorización para uso en ensayos clínicos. Evidentemente, la información post comercialización, así como la información generada de los estudios clínicos para evaluar indicaciones o poblaciones no aprobadas es relevante y deberá incluirse en el PBRER. Cuando no se disponga de información relevante, debe señalarse en este Informe.<sup>79</sup>

## **7.3. Relación del PBRER con otros documentos ICH**

En la actualidad, siguiendo las directrices de la ICH, se presentan por separado, después de la aprobación de un producto médico, diferentes tipos de informes periódicos de seguridad para cubrir los requisitos exigibles por las autoridades regulatorias. Entre ellos está el PSUR (Directriz ICH E2C(R1)), el cual notifica periódicamente la seguridad de los medicamentos aprobados; el Development Safety Update Report o DSUR, por sus siglas en inglés (Directriz E2F de la ICH) que informa periódicamente sobre la seguridad de los medicamentos que permanecen en desarrollo clínico, y el Pharmacovigilance Planning de la Directriz E2E de la ICH o su homólogo en México que es el Plan de Manejo de Riesgos (de acuerdo a los numerales 8.4.1 y 8.4.3 de la MODIFICACIÓN a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia)<sup>80, 81</sup> el cual se presenta en el momento de la solicitud de comercialización y/o el registro de una molécula nueva en el país, lo que ayuda en la planificación de las actividades de Farmacovigilancia.<sup>79</sup>

De este modo, el PBRER sirve de base para unificar los informes anteriores fomentando el uso de secciones individuales o “módulos” comunes en más de un informe (enfoque modular) para así



evitar la duplicación de esfuerzos innecesarios, por lo que a medida que surja nueva información sobre la experiencia “post aprobación”, se debe realizar nuevamente una evaluación riesgo-beneficio y solo los módulos que incluyan nueva información deberían actualizarse al enviar el PBRER. Si durante la evaluación, se observa un desequilibrio en el balance riesgo-beneficio, será necesario tomar medidas o acciones de minimización de riesgos para equilibrarlo. <sup>79</sup>

#### 7.4. Secciones o módulos que debe contener el PBRER de acuerdo a la ICH E2C(R2)

Estas son las secciones que la ICH recomienda se incluyan en el PBRER:

##### Tabla 17

*Módulos recomendados por la ICH E2C(R2) para estructurar el PBRER (consideraciones relevantes) <sup>79</sup>*

<b>Portada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fecha del informe, Producto médico, intervalo que comprende el informe, nombre y dirección del Titular de la Autorización de Comercialización.</li> <li>• Cualquier declaración sobre la confidencialidad de la información incluida en el PBRER.</li> </ul>
<b>Resumen Ejecutivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contexto Terapéutico: Modo(s) de acción, clase(s) terapéutica(s), indicación(es), dosis(es), vía(s) de administración (que para el caso de las vacunas COVID-19 solo se administraron vía IM), formulación(es).</li> <li>• Exposición acumulativa estimada de los sujetos de ensayos clínicos; exposición post-aprobación.</li> <li>• Número de países en los que está aprobado el medicamento.</li> <li>• Resumen de la evaluación general de riesgo-beneficio.</li> <li>• Actividades de minimización de riesgos.</li> </ul>
<b>Tabla de Contenido</b>	
<b>1. Introducción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una breve descripción de las indicaciones y poblaciones aprobadas.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una breve descripción y explicación de cualquier información no incluida en el PBRER.</li> </ul>
<b>2. Estado de aprobación de marketing mundial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción general que incluya la fecha de la primera aprobación, la(s) indicación(es), la(s) dosis aprobada(s) y lugares de aprobación, si corresponde.</li> </ul>
<b>3. Acciones tomadas en el intervalo del informe por razones de seguridad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acciones significativas relacionadas con la seguridad que se han tomado durante el intervalo de notificación, relacionadas con usos de investigación o después de la vacunación masiva, por parte de desarrolladores, patrocinadores, autoridades reguladoras, comités supervisores de datos o comités de ética.</li> <li>• Estas acciones pueden ser: cambios en la formulación, intensificación del seguimiento a sujetos de estudio, cambios en la dosis por motivos de seguridad, entre otras, y deberán justificarse.</li> </ul>
<b>4. Cambios en la información de seguridad de referencia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dichos cambios pueden incluir información relacionada con ESAVI (para este caso); hallazgos importantes de ensayos clínicos en curso y finalizados y hallazgos no clínicos significativos.</li> </ul>
<b>5. Patrones estimados de exposición y uso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcionar estimaciones del tamaño y la naturaleza de la población expuesta al medicamento o vacuna (para este caso).</li> </ul>
<b>5.1 Exposición acumulativa de sujetos en ensayos clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Número acumulado de sujetos de ensayos clínicos en curso y finalizados expuestos a la vacuna en investigación, placebo y/o comparador(es) activo(s).</li> </ul>
<b>5.2 Exposición acumulativa y de intervalo del paciente a partir de la experiencia de marketing</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si se han realizado o se están realizando ensayos clínicos en poblaciones especiales.</li> </ul>

---

(estudios observacionales o no clínicos).

---

## **6. Datos en tabulaciones resumidas**

### **6.1. Información de referencia**

### **6.2. Tabulaciones**

**resumidas**

**acumulativas de**

**eventos adversos**

**graves de ensayos**

**clínicos**

- Se pueden utilizar visualizaciones gráficas para ilustrar los datos para mejorar la comprensión.
- Para las tabulaciones, deben incluirse términos empleados para clasificar a los casos como graves de acuerdo al MedDRA (para precisar este módulo, se puede consultar el Apéndice B de la Guía ICH E2C(R2)).

### **6.3. Tabulaciones**

**resumidas**

**acumulativas y de**

**intervalos de fuentes**

**de datos posteriores a**

**la comercialización**

---

## **7. Resúmenes de hallazgos significativos**

**de ensayos clínicos**

**durante el período de**

**informe**

### **7.1. Ensayos clínicos completados**

### **7.2. Ensayos clínicos en curso**

### **7.3. Seguimiento a largo plazo**

---

<b>7.4. Otro Terapéutico Medicamento</b>	<b>Uso del</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se deben presentar datos categorizados por sexo y edad (particularmente niños versus adultos), indicación, dosis y región.</li> </ul>
<b>7.5. Nuevos datos de seguridad relacionados con las terapias de combinación fija</b>		
<b>8. Hallazgos de estudios no intervencionistas</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe resumir la información de seguridad relevante o con impacto potencial en las evaluaciones de beneficios o riesgos, de estudios no intervencionistas disponibles durante el intervalo de notificación: p. ej., estudios de observación, estudios epidemiológicos, registros y programas de vigilancia activa.</li> <li>El objetivo principal es identificar, caracterizar o cuantificar un peligro para la seguridad (perfil de seguridad) y medir la eficacia de las medidas de gestión de riesgos.</li> </ul>
<b>9. Información de otros ensayos clínicos y fuentes</b>		
<b>10. Datos no clínicos</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Se deben resumir los principales hallazgos de seguridad de estudios no clínicos: in vitro/in vivo, en curso o completados durante el intervalo de notificación.</li> </ul>
<b>11. Literatura</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Se deben resumir los hallazgos de seguridad nuevos y significativos publicados en la literatura científica.</li> <li>Incluir estudios que informen resultados de seguridad en grupos de sujetos.</li> </ul>
<b>12. Otros informes periódicos</b>	<b>informes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Según los acuerdos contractuales, el Titular de la Autorización Comercial (TAC) debe resumir los hallazgos importantes de</li> </ul>

	los informes periódicos proporcionados por otras partes durante el intervalo de revisión (p. ej., patrocinadores, otros TAC o socios contractuales).
<b>13. Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Señalar datos de ensayos clínicos que indiquen falta de eficacia para tratar o prevenir enfermedades graves o potencialmente mortales ya que podría reflejar un riesgo significativo para la población tratada.</li> </ul>
<b>14. Información de última hora</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se refiere a la información sobre los hallazgos de seguridad y eficacia/efectividad potencialmente importantes que surjan después del DLP (Date Lock Point) o Punto de Cierre de Datos.</li> </ul>
<b>15. Descripción general de las señales: nuevas, en curso o cerradas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe proporcionar una descripción general de alto nivel de las señales de seguridad cerradas (es decir, la evaluación se completó) durante el intervalo de informe, así como las señales en curso.</li> <li>• Una señal es aquella información (documental, observacional o experimental que sugiere una asociación causal entre una intervención y un evento adverso o benéfico).<sup>80, 81</sup></li> </ul>
<b>16. Evaluación de señales y riesgos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consiste en realizar un resumen de lo que se sabe sobre los riesgos importantes identificados y potenciales y la información faltante importante.</li> </ul>
<b>17. Resumen de preocupaciones de seguridad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una evaluación de todas las señales cerradas durante el intervalo de notificación</li> </ul>
<b>18. Evaluación de la señal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una evaluación de la nueva información con respecto a los riesgos identificados y potenciales previamente reconocidos.</li> </ul>
<b>19. Evaluación de Riesgos y Nueva Información</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una caracterización actualizada de los riesgos potenciales e identificados importantes, cuando corresponda.</li> </ul>
<b>20. Caracterización de Riesgos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un resumen de la eficacia de las actividades de minimización</li> </ul>
<b>21. Eficacia de la minimización de</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>de riesgos en cualquier país o región que pueda tener utilidad en otros países o regiones.</li> </ul>

<b>riesgos corresponde)</b>	<b>(si</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En esta sección debe proporcionarse una interpretación de la información, con miras a caracterizar el perfil de aquellos riesgos evaluados como importantes.</li> <li>• Para determinar si un riesgo es importante o no, deben considerarse factores como: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravedad médica del riesgo, el impacto en pacientes individuales, su frecuencia, previsibilidad, prevención y reversibilidad; Impacto potencial en la salud pública (frecuencia; tamaño de la población tratada).</li> <li>• Reacciones adversas importantes (frecuencia, número de casos); Interacciones con otros medicamentos; Interacciones con alimentos y otras sustancias.</li> <li>• Estimación del riesgo relativo; precisión de la estimación; Estimación del riesgo absoluto; precisión de la estimación; Impacto individual en el paciente.</li> <li>• Características del paciente relevantes para el riesgo (p. ej., edad, embarazo/lactancia, comorbilidad relevante)</li> <li>• Dosis, vía de administración; duración del tratamiento, período de riesgo.</li> <li>• Evitabilidad (es decir, previsibilidad o capacidad de monitorear una reacción adversa "centinela"). Reversibilidad.</li> <li>• Fuerza de la evidencia y sus incertidumbres: incluir el análisis de evidencia contradictoria, si corresponde.</li> </ul> </li> </ul>
<b>22. Evaluación de beneficios</b>  <b>22.1. Información importante sobre la eficacia/efectividad de referencia</b>	<b>de</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se refiere a la información sobre la eficacia/efectividad del medicamento o vacuna.</li> </ul>

---

<b>22.2. Información recientemente identificada sobre eficacia/efectividad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una breve descripción de la fuerza de la evidencia del beneficio.</li> <li>• Duración del efecto; eficacia comparativa.</li> </ul>
<b>23. Caracterización de Beneficios</b>	<hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe hacer una integración y un análisis crítico de la información clave.</li> <li>• Proporcionar una breve descripción de la necesidad médica del tratamiento y resumir las alternativas (médica, quirúrgica u otra).</li> </ul>
<b>24. Análisis integrado de riesgos y beneficios para las indicaciones aprobadas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es conveniente recalcar que un perfil beneficio-riesgo es específico para una indicación y población, por lo que, para productos aprobados para más de una indicación, los perfiles riesgo-beneficio deben evaluarse y presentarse para cada indicación individualmente.</li> </ul>
<b>24.1. Contexto de riesgo-beneficio: necesidad médica y alternativas importantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Así mismo, si hay diferencias importantes en los perfiles riesgo-beneficio entre las poblaciones dentro de una indicación, la evaluación riesgo-beneficio debe presentarse por población.</li> </ul>
<b>24.2. Evaluación del análisis de riesgos y beneficios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar el contexto de uso del medicamento: la condición a tratar, prevenir o diagnosticar; su severidad y gravedad; y la población a tratar. Con respecto a los beneficios clave, considerar su naturaleza, importancia clínica, duración y generalización, así como evidencia de eficacia en pacientes que no responden a otros tratamientos alternativos.</li> <li>• Las fortalezas, debilidades e incertidumbres de la evidencia deben ser consideradas en la evaluación de riesgo-beneficio.</li> </ul> <hr/>

	<p>Describir cómo las incertidumbres en los beneficios y riesgos impactan en la evaluación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcionar una explicación clara de la metodología y el razonamiento utilizado para desarrollar la evaluación riesgo-beneficio: Los supuestos, consideraciones y juicios que respaldan las conclusiones de la evaluación de riesgos y beneficios deben ser claros.</li> <li>• Si se proporciona una evaluación cuantitativa o semicuantitativa formal del riesgo-beneficio, se deben señalar los métodos. Las consideraciones económicas (p. ej., rentabilidad) no deben incluirse en la evaluación de riesgos y beneficios.</li> </ul>
<p><b>25. Conclusiones y Acciones</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La conclusión debe incluir propuestas preliminares para optimizar o evaluar más a fondo el balance beneficio-riesgo para su posterior discusión con las autoridades reguladoras pertinentes. Esto puede incluir propuestas para actividades adicionales de minimización de riesgos.</li> </ul>
<p><b>26. Apéndices</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El PBRER deberá ir acompañado de los siguientes apéndices respetando la numeración: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Información de referencia</li> <li>2. Tabulación de resumen acumulativo de eventos adversos graves de ensayos clínicos y tabulaciones de resumen acumulativo de la experiencia post comercialización</li> <li>3. Tabulación de señales de seguridad</li> <li>4. Listado de Estudios Intervencionistas y No Intervencionistas con un Objetivo Principal de Monitoreo de Seguridad Posterior a la Autorización</li> <li>5. Lista de las Fuentes de Información utilizadas para elaborar el PBRER</li> </ol> </li> </ul>



---

El PBRER también puede ir acompañado de apéndices regionales, según sea necesario, para cumplir con los requisitos nacionales y regionales.

---

*Nota.* Este marco de evaluación Beneficio-Riesgo, permite reducir incertidumbres importantes y establecer o caracterizar un Perfil de seguridad favorable que demuestre que la población se beneficiará del producto médico (vacuna) en estudio. Es importante destacar que esta planificación estructurada de beneficios y riesgos debe llevarse a cabo por el TAC/Patrocinador a lo largo del ciclo de vida del desarrollo del fármaco o biofármaco.<sup>79</sup>

Por lo anterior, se dice que la Evaluación Beneficio-Riesgo es una evaluación multidisciplinaria ya que combina la Ciencia con la Medicina y es por ello que debe integrarse en la Revisión regulatoria.

En otras palabras, la Evaluación de riesgos y beneficios es hacer un juicio informado sobre si los beneficios del producto médico superan los riesgos, considerando las incertidumbres asociadas para ambos.

Esta evaluación es sencilla cuando en el Perfil de Seguridad no se identifican riesgos graves o los posibles riesgos están lo suficientemente caracterizados, sin embargo, se torna desafiante cuando los daños pueden ser potencialmente graves e incluso mortales.

Por su parte, la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, “Instalación y operación de la Farmacovigilancia”, modificada y publicada el 30 de septiembre de 2020 en el Diario Oficial de la Federación (DOF), en su numeral 4.3, define el Balance beneficio/riesgo como “el resultado de la evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento o vacuna en relación con los riesgos”, y al resultado documentado de este Balance lo define como Perfil de Seguridad (numeral 4.48).<sup>80, 81</sup>

## **8. Farmacovigilancia de las vacunas COVID-19: Importancia de la vigilancia continua**

Como ya se ha revisado anteriormente, parte de la Gestión de Riesgos es vigilar continuamente la seguridad de las vacunas después de su administración, no solo durante los estudios clínicos sino también después de su comercialización o su aplicación masiva. Este monitoreo lo realizan en conjunto las autoridades reguladoras y la comunidad científica, a fin de supervisar si las vacunas continúan protegiendo a la población contra nuevas variantes (eficacia) y evaluar los posibles eventos o reacciones adversas tras la vacunación (seguridad).

¿Y cómo se realiza éste monitoreo? las autoridades reguladoras exigen se realice un seguimiento por un periodo de al menos dos meses a todos los participantes involucrados en los ensayos clínicos, a partir de la fecha en la que les es administrada la última dosis, ya que se sabe la mayoría de los eventos adversos se suelen producir en ese periodo, aunque también hay eventos infrecuentes, pero éstos solo son detectados hasta llegar a la vacunación masiva. Para ello se pueden realizar seguimientos prolongados de 6, 12 meses o durante más tiempo. Los seguimientos mayores a un año se realizan con el propósito de determinar cuánto dura la protección conferida por cada vacuna.

Los fabricantes (o patrocinadores), investigadores y otros profesionales de la salud (médicos y enfermeros de atención COVID-19) deben informar a las autoridades reguladoras sobre los eventos adversos de los que tengan conocimiento a nivel local y a nivel mundial. Los pacientes también deben notificar de inmediato a un profesional de salud sobre cualquier evento adverso para realizar una mejor evaluación de la causalidad y detectar posibles problemas de toxicidad.

Las autoridades reguladoras vigilan y revisan cuidadosamente si existe una relación causal entre las vacunas y estos eventos adversos y, si es apropiado, se incluirán en la información o etiqueta del producto de las vacunas de interés.

En el seguimiento de los eventos adversos, se debe aplicar la trazabilidad de las vacunas de acuerdo con la marca y número de lote para que las autoridades actúen con rapidez y puedan mitigar los riesgos modificando las políticas de las campañas de vacunación.

Para ello, las autoridades examinan la bibliografía médica y otras fuentes de información reciente relativa a la seguridad. De allí surge la importancia de que los fabricantes dispongan de Planes de Manejo de Riesgos para contener y reducir al mínimo los riesgos asociados a las vacunas.<sup>24</sup>

### **8.1. Perfil de seguridad de las vacunas vs COVID-19**

Para enfrentar la crisis sanitaria de COVID 19, la aprobación acelerada ha generado en la población dudas o preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas COVID-19.

A pesar de que la Relación Beneficio-Riesgo (B/R) puede permanecer favorable en la población general, al mismo tiempo puede resultar negativa en poblaciones específicas.

Las vacunas son una de las herramientas de salud pública más poderosas.<sup>82</sup> Sin embargo, no están absolutamente libres de riesgos, de forma tal que su administración siempre conllevará el riesgo de que se presente posteriormente un evento adverso, aunque no necesariamente puede ser causado por la vacuna en sí.

Por ello, resulta importante identificar y cuantificar los riesgos asociados a la vacunación “con el objeto de prevenir o reducir su incidencia”. Un evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI) se define como cualquier situación de salud desfavorable, indeseable y no intencionada que ocurre luego de la vacunación o inmunización y que podría o no tener relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.<sup>77, 83</sup>

Para determinar si existe relación o no, se realiza un análisis de causalidad el cual permite establecer si la vacuna o el proceso de vacunación son la causa del cuadro clínico y los signos y síntomas observados en la persona.<sup>83</sup>

Cuando se confirma la relación causal y no casual, la terminología cambia de ESAVI a Reacción adversa. Al identificar la reacción adversa, es posible caracterizar el riesgo de que se produzca dicha reacción considerando su probabilidad, frecuencia u ocurrencia, la cual puede ser esporádica o habitual; y su gravedad (severidad), es decir, la afectación clínica (leve o grave) que puede provocar al receptor de la vacuna. <sup>77, 83</sup>

## **8.2. Reacciones adversas**

Es por ello por lo que son objeto de estudio los efectos adversos asociados pues se trata de medicamentos biológicos cuya respuesta humana varía ampliamente tanto en la dirección deseada (eficacia), como en la dirección de las reacciones no deseadas.

Las reacciones adversas, denominadas también como efectos adversos o efectos secundarios, pueden atribuirse a varias razones como aquellas relacionadas con aspectos de calidad, los cuales involucran defectos de fabricación del producto médico o incumplimiento de especificaciones. También tienen que ver con errores en la prescripción o durante la administración de la vacuna, incluso la respuesta psicológica del paciente al momento de recibir la vacuna puede ocasionar este tipo de reacciones. Existen otro tipo de reacciones que están ligadas a las propiedades inherentes de la vacuna, por ejemplo, las relacionadas con las características químicas o biológicas de los excipientes. No obstante, la farmacogenética o la variabilidad interindividual juegan un papel crucial en el metabolismo de los fármacos y la diferente manera de responder al mismo tratamiento farmacológico, tanto en efectividad como en toxicidad. <sup>77, 83</sup>

### **8.2.1. Reacciones adversas comunes a las vacunas**

Existen **reacciones adversas habituales** o leves muy frecuentes y suelen clasificarse de la siguiente manera:

**Reacciones adversas locales:** Denominadas también reacciones adversas en el lugar de la inyección y estas comprenden dolor, prurito, hinchazón y eritema.

**Reacciones sistémicas:** Estas incluyen fiebre, mialgias, artralgias, cansancio, cefaleas y malestar.

Las reacciones adversas leves reflejan un sistema inmunitario que responde a cualquier estímulo antigénico como lo es una vacuna y no ocasionan problemas mayores en los pacientes al grado de requerir tratamiento médico.

Por el contrario, **las reacciones adversas graves** pueden requerir intervención médica o quirúrgica ya que pueden ocasionar el riesgo de una discapacidad permanente o incluso la muerte. Sin embargo, son infrecuentes, con bajas probabilidades de ocurrencia como la anafilaxia, cuya probabilidad de que se presente es de uno o dos casos por cada millón de dosis administradas.<sup>77, 83, 84</sup>

Cuando se administran vacunas de virus vivos atenuados, éstos pueden replicarse sin ocasionar trastornos graves, sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos o con trastornos médicos subyacentes pueden causar alteraciones.

Así mismo, algunas vacunas han tenido el foco de atención por los ESAVI relacionados. Por ejemplo, se observó un incremento en el riesgo de padecer un trastorno desmielinizante de los nervios periféricos o médicamente conocido como Síndrome de Guillain-Barré (SGB) tras la administración de las vacunas monovalentes de virus inactivados pH1N1 durante el 2009. Sin embargo, estos datos han sido variables e inconstantes y la probabilidad de riesgo es baja (del orden de uno en un millón). En sí, el riesgo de contraer SGB se asocia más a la infección ocasionada por el virus de la gripe de tipo “salvaje” que a la misma vacunación.<sup>77, 83, 84</sup>

Las reacciones mencionadas anteriormente están relacionadas a los componentes o a las propiedades inherentes de la vacuna, pero existen otro tipo de reacciones que tienen que ver con su administración, ya que esto implica el uso de agujas. Ejemplos de estas reacciones son: el desmayo (síncope vasovagal) o las crisis de ansiedad, las cuales se presentan generalmente en adolescentes y adultos jóvenes. Otro tipo de reacciones asociadas a la administración son las

derivadas de una mala praxis en las que se puede lesionar el hombro al tocar estructuras subyacentes como las articulaciones o sus alrededores.<sup>77, 83, 84</sup>

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) clasifica los efectos adversos de medicamentos y vacunas en función de su frecuencia de acuerdo a la Tabla 18:

**Tabla 18**

*Clasificación de eventos adversos de medicamentos y vacunas en función de su frecuencia, según el CIOMS.*

<b>Nivel de frecuencia</b>	<b>No. de sujetos</b>
<b>Muy comunes</b>	más de uno de cada 10 ( $\geq 1/10$ )
<b>Comunes (frecuentes)</b>	entre $>1/100$ y $<1/10$
<b>Poco comunes (infrecuentes)</b>	entre $>1/1000$ y $<1/100$
<b>Raros</b>	entre $> 1/10\ 000$ y $<1/1000$
<b>Muy raros</b>	menos de 1 de cada 10 000

### **8.3. Reacciones adversas a las vacunas COVID-19 (panorama general)**

Las reacciones adversas a las vacunas, frecuentes o muy frecuentes, pueden detectarse durante los ensayos clínicos de fase 2 y antes de su aprobación por parte de las autoridades regulatorias (periodo precomercialización), así como en condiciones reales, que es durante la postcomercialización.

Desafortunadamente, las RAM raras y muy raras no pueden detectarse mediante los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), sólo se harán evidentes después de vacunar a un número suficiente de individuos en donde la heterogeneidad de la población, determinada por variables como género, edad, etnia, enfermedades subyacentes, etc; será más notoria y esto sólo es posible en la fase posterior a la autorización.<sup>85</sup>

Entre mayor sea el número de individuos vacunados, mayor será la probabilidad de detección de eventos raros o extremadamente raros. Este aumento en la detección dependerá también de la eficiencia de los sistemas de Farmacovigilancia.<sup>85</sup>

Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas es una labor que deberán realizar tanto pacientes, a través de registros, como profesionales sanitarios, a través de los sistemas o los métodos de notificación espontánea, para permitir recopilar toda la información necesaria.

### **8.3.1. Reacciones adversas a vacunas de ARNm: Comirnaty (Pfizer/BioNTech) y Moderna**

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes observadas en las etapas de precomercialización para este tipo de vacunas como Comirnaty y Moderna fueron alteraciones generales que tienen que ver con el sitio de administración: dolor en el lugar de la inyección, prurito o hematomas, así como distermia/febrícula y malestar general; trastornos del sistema nervioso como cefalea y muy raramente parálisis facial; trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea; trastornos musculoesqueléticos como mialgia, artralgia y dolor en la extremidad. En las reacciones adversas detectadas durante la postcomercialización fueron muy frecuentes los vómitos, poco frecuentes las linfadenopatías y muy raramente los casos de reacciones alérgicas graves o cuadros de anafilaxia (del orden de 10 casos por cada millón de vacunados). La relación entre la aplicación de estas vacunas y la aparición de trastornos como la miocarditis y pericarditis se continúa revisando para poder caracterizar el riesgo.<sup>86</sup>

Deben evitar administrarse estas vacunas a personas con un historial conocido de reacción alérgica grave a cualquiera de los componentes de la vacuna y a quienes hayan experimentado anafilaxia en la primera dosis.<sup>86</sup>

### **8.3.2. Reacciones adversas a vacunas de subunidades proteicas: Abdala**

Se reportaron eventos adversos transitorios leves después de la administración de la vacuna Abdala, sobretodo de la primera dosis, los cuales cedieron espontáneamente sin requerir de tratamiento farmacológico.

Para determinar la relación causal entre la administración de la vacuna y los eventos adversos, se aplicaron un número suficiente de dosis (215,267 dosis) para evaluar la seguridad de la vacuna, observándose que la frecuencia de aparición de reacciones adversas es baja, entre el 0.1 y 1% del total de dosis aplicadas. Estas reacciones adversas fueron predominantemente locales como dolor en el sitio de la inyección, y eritema.<sup>57</sup>

Entre las reacciones adversas sistémicas se encuentran la cefalea (0.54%), hipertensión arterial (0.27%), somnolencia (0.18%) y astenia (0.14%). Se continúa evaluando la relación causal entre la vacunación y la hipertensión arterial ya que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo expuesto y el grupo control, además de que este cuadro clínico depende de otros factores.<sup>57</sup>

Otras reacciones adversas poco frecuentes son náuseas, vómitos, artralgias y malestar general.<sup>57</sup>

Se han registrado casos de anafilaxia, pero su frecuencia de aparición es de 0.069 por cada 100,000 dosis aplicadas, es decir, muy rara (menor de 1/10,000).<sup>57</sup>

Recientemente el CECMED aprobó la vacuna Abdala ST (17 de mayo de 2022) la cual no contiene Tiomersal, sin repercusiones clínicas por supuesto, y está indicada en adultos y niños a partir de los 2 años de edad.<sup>57</sup>

De acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos realizados en población pediátrica, solo se reportó dolor en el sitio de la inyección como reacción local más frecuente. Cefalea, fiebre y somnolencia fueron las reacciones adversas sistémicas más frecuentes.<sup>57</sup>

Después de la vacunación masiva, solo se han reportado 9 eventos adversos graves supuestamente atribuibles a la vacunación (0.069/100,000 dosis administradas), consistentes en reacciones anafilácticas con recuperación en su totalidad.<sup>57</sup>



### **8.3.3. Reacciones adversas a vacunas de vectores de adenovirus: AstraZeneca, Janssen, Gamaleya y CanSino Biologics**

Las reacciones adversas comúnmente notificadas para la vacuna Vaxzevria (previamente Vacuna COVID-19 de AstraZeneca) en orden decreciente de frecuencia, han sido dolor en el lugar de la inyección, cefalea, fatiga, mialgia, malestar general, fiebre, escalofríos, artralgia y náuseas, mismas que fueron transitorias con intensidad de leve a moderada. y se determinaron a partir de datos combinados de cuatro estudios clínicos de fase: I/II, II/III y III realizados en Reino Unido, Brasil y Sudáfrica, y los datos de un estudio clínico de fase III realizado en Estados Unidos, Perú y Chile. El estudio anterior consideró un esquema de vacunación primaria (1era y 2da dosis) y no incluye los resultados de una 3era dosis. <sup>64</sup>

La reacción adversa local más frecuente notificada para la vacuna Janssen fue el dolor en el lugar de inyección. Las reacciones adversas sistémicas más frecuentes fueron cefalea, fatiga, mialgia, náuseas y pirexia (definida como una temperatura corporal  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ). La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en un plazo de 1-2 días después de la vacunación y cursaron con intensidad leve o moderada. Raramente (1 por cada 1000 vacunados) se presentaron reacciones como linfadenopatía (inflamación de los ganglios linfáticos), erupción con picor, parestesia (sensación de entumecimiento u hormigueo), parálisis facial o tinnitus (zumbido en los oídos). Se tiene conocimiento de casos de anafilaxia (reacción alérgica grave), en personas que recibieron la vacuna. <sup>87</sup>

Las reacciones comúnmente reportadas para la vacuna Sputnik V de Gamaleya, de acuerdo a un estudio de cohorte realizado en Kazajistán, fueron: reacción en el sitio de la inyección, fatiga, mialgia y fiebre. Las reacciones poco frecuentes fueron: dolor de garganta, náuseas y diarrea, así como erupción fuera del sitio de inyección. <sup>88</sup>

En el contexto de los ensayos clínicos, la vacuna Cansino no ha registrado reacciones alérgicas graves o anafilaxia.

Sin embargo, se ha informado sobre la posible relación causal entre esta vacuna y las otras vacunas de vectores adenovirales con el Síndrome de Trombosis (coágulos de sangre) con Trombocitopenia (bajo recuento de plaquetas en sangre), un trastorno de la sangre que cursa con la aparición de hematomas inusuales y petequias o manchas de color rojo o púrpura en la piel.<sup>89</sup>

El Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT) se ha notificado como un evento adverso de rara frecuencia, principalmente en adultos jóvenes, no obstante, muchas de estas notificaciones corresponden a casos sospechosos más que a casos confirmados. Es por ello que las autoridades reguladoras continúan vigilando de cerca esta situación para recopilar más datos y poder caracterizar el riesgo.<sup>24</sup>

#### **8.3.4. Reacciones adversas a vacunas de virus inactivos: Coronavac**

Para valorar la seguridad de esta vacuna, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en adultos sanos de 18 a 59 años de una comunidad de la provincia de Jiangsu en China, separados en dos cohortes de vacunación: 0-14 días y 0-28 días. En los ensayos clínicos de fase 2, la mayoría de las reacciones adversas fueron leves, con una incidencia del 35% para el esquema 0,14 días y de un 19% en el de 0,28 días. El síntoma más común, fue el dolor en el lugar de la inyección con una incidencia de 26% (esquema 0,14 días) y 11% (esquema 0,28 días).<sup>90</sup>

En comparación con otras vacunas candidatas contra la COVID-19, como las vacunas con vectores virales o las vacunas de ARNm, la aparición de fiebre después de la vacunación con CoronaVac fue relativamente baja.

Solo se notificó un caso de hipersensibilidad aguda con manifestación de urticaria 48 h después de la primera dosis, misma que fue tratada con recuperación de 3 días.<sup>91</sup>

#### **8.4. Sistema de notificación de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)**

Para notificar eventos adversos atribuibles a la administración de una vacuna, la Cofepris puso a disposición los enlaces <https://vacunacovid.gob.mx/eventos-adversos/> y <https://www.gob.mx/cofepris>, éste último permite realizar la notificación de manera formal una vez ingresando a la sección de e-Reporting para ESAVI. Al momento de ingresar, se despliega un formato denominado **“Módulo electrónico de reporte de ESAVI-COFEPRIS”** el cual debe completarse con la siguiente información: <sup>92, 93</sup>

Datos personales del paciente: Nombre, dirección, número de contacto, fecha de nacimiento, edad, entre otros datos. Es muy importante especificar la fecha de notificación del evento por parte del paciente.

En caso de que el paciente notifique a un Profesional de la Salud o a una Institución perteneciente al Sistema Nacional de Salud (públicas o privadas), ambos deben ingresar al Módulo y realizar la notificación. Estas acciones también aplican para los Titulares del Registro o sus Representantes Legales, si es el caso.

En dicho formato electrónico se incluye una sección específica para señalar los datos que permiten dar trazabilidad a la vacuna aplicada a través de la siguiente información:

- a. Nombre de la vacuna (marca comercial o denominación distintiva)
- b. Nombre del fabricante (el cual se encuentra en el comprobante de vacunación)
- c. Fecha y hora de la aplicación
- d. Numero de dosis
- e. Número de lote

De ser el caso, se debe señalar también:

- f. Nombre del diluyente (para aquellas vacunas que requirieron diluirse como la vacuna Pfizer-BioNtech)

- g. Lote del diluyente
- h. Fecha de caducidad del diluyente
- i. Fecha y hora de reconstitución, si es que se cuenta con esta información.

Si se aplicó más de una vacuna, hay que registrar la misma información para las vacunas aplicadas.

En la sección de eventos debe realizarse una descripción de los malestares experimentados de manera cronológica y los medicamentos ocupados para contrarrestarlos, señalando también su número de lote y su fecha de caducidad, así como la fecha y hora del inicio de estos eventos y el desenlace de los mismos (en recuperación, recuperado con secuelas, no recuperado o muerte).

Es de importancia clínica mencionar en el apartado de Historia clínica, si hay antecedentes de alergias, si existe embarazo, lactancia, si se padece alguna enfermedad, qué medicamentos se toman, entre otros datos.

Una vez confirmada la información, el reporte se envía automáticamente al **Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) y al Centro Estatal correspondiente.**

En la página: <https://www.gob.mx/cofepris> también se encuentra disponible el **Formato de Estudio Epidemiológico de Eventos Supuestamente Atribuibles de la Vacunación o Inmunización (ESAVI)**; una vez llenado debe entregarse en el Centro de salud/área epidemiológica correspondiente para levantar el reporte.<sup>93</sup>

La información recabada constituye parte del sistema de notificación de reacciones adversas que sirve de base de la Farmacovigilancia para detectar, evaluar, comprender y prevenir los riesgos asociados a los medicamentos y vacunas.<sup>93, 94</sup>

Como ya se ha observado, los pacientes y profesionales de la salud, a través de este Sistema de notificación pueden comunicar directamente al CNFV, pero a su vez existen otros integrantes que figuran como intermediarios en el proceso de notificación:

- a. **Centros Estatales de Farmacovigilancia (CEFV):** Que de conformidad con el numeral 7.2.16, deben notificar al CNFV los casos recibidos de SRAM, EA, RAM, ESAVI y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.<sup>80, 81</sup>
- b. **Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia (CICFV):** Que de conformidad con el numeral 7.2.13, deben notificar al CNFV los casos recibidos de toda SRAM, EA, RAM, ESAVI y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.<sup>80, 81</sup>
- c. **Unidades de Farmacovigilancia (UFV):** Que de conformidad con el numeral 7.4.1.10 deben notificar al CNFV de toda SRAM, EA, RAM, ESAVI y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas, a través del envío de la notificación electrónica en formato E2B (guías de implementación de los estándares internacionales ICH E2B (R2) y E2B (R3)).<sup>80, 81</sup>

## 9. ¿Por qué es conveniente vacunarse?

Después de revisar las reacciones adversas asociadas a las vacunas, la pregunta que posiblemente surja es: ¿conviene vacunarse? Esta pregunta puede resolverse si se realiza una comparación de riesgos.

Citando los datos de las vacunas de vectores de adenovirus no replicantes contra el SARS-CoV-2, comercializadas por AstraZeneca y Janssen, por ejemplo, la tasa de notificación global o la frecuencia de aparición (definida como el número de casos notificados/número de dosis administradas) del Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT) fue de 4 casos/1.000.000 dosis, siendo el grupo más vulnerable el de 30-49 años con 14-15/1.000.000 dosis. Los síntomas comenzaron 10 días después de la administración de la vacuna, reportándose el primer caso en marzo de 2021 en España.<sup>95</sup>

Este riesgo resulta ser muy inferior al riesgo de muerte por COVID-19, estimado en un 0.4% para personas de 55 años, mismo que va incrementándose progresivamente con la edad (1.4 % a los 65 años, 4.6 % a los 75 años, y 15 % a los 85 años).<sup>96</sup>

A la vista de esta desproporción entre ambos tipos de riesgos, es por ello por lo que la EMA entre otras autoridades reguladoras no ha desaconsejado el uso de estas vacunas pues se demuestra una vez más que los beneficios continúan superando a los riesgos.

Desde luego que, como parte de la vigilancia continua y como una estrategia más, se realizaron modificaciones en las campañas de vacunación para minimizar estos riesgos, limitando el uso de este tipo de vacunas en edades más jóvenes cuyo riesgo parece ser superior y evitar la aplicación de una segunda dosis de AstraZeneca en dicho grupo etario.<sup>95</sup>

### **9.1. Cálculo del riesgo: medidas absolutas y relativas**

Durante los años recientes, ha habido un intenso debate sobre los riesgos y los beneficios de las vacunas contra la enfermedad COVID-19 con respecto a la probabilidad de infectarse y enfermar con y sin la vacuna.

La población en general ha manifestado una incertidumbre que incluso ya no puede ser controlada a través del cálculo o la estimación de riesgos o probabilidades debido a su falta de capacidad para entender e interpretar de manera adecuada los resultados.

El cálculo de riesgos es una herramienta que intenta cuantificar y ordenar el caos y el azar; asumiendo cierta inseguridad o aceptando ciertos peligros para poder atribuir responsabilidades, pero esto ya no resulta suficiente para la población post-pandemia la cual ha mostrado su desagrado y desconfianza hacia la comunidad científica.

Estimar los riesgos técnicamente significa comparar probabilidades y al comparar se deben considerar algunas otras variables como los aspectos cognitivos, sociales o culturales, éticos y políticos.

En el panorama actual, al estar expuestos al virus del SARS-CoV2, existe el riesgo de infectarnos y enfermar por COVID-19, pero hay que tener en cuenta que este valor puede variar entre la población y con el tiempo.<sup>97</sup>

Además, hay que considerar otros factores importantes como la edad, las enfermedades crónicas, las comorbilidades, etc. Por ejemplo, hay personas que al estar expuestas al virus experimentan una infección leve, pero aquellas personas con enfermedades crónicas o de edad avanzada corren un mayor riesgo de desarrollar síntomas graves y las personas inmunocomprometidas, en comparación con las personas sanas, tienen un riesgo especialmente mayor de mortalidad asociada con COVID-19.

Si se analiza la influencia de cada una de estas variables se puede estimar la relación beneficio/riesgo, pero para ello se necesitan examinar ciertos índices o indicadores.

Las vacunas contra la COVID-19 lo que hacen es reducir el riesgo de enfermar gravemente, ser hospitalizado y morir.

Es importante subrayar la diferencia conceptual que existe entre la Reducción del Riesgo Relativo (RRR) y la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR). Cuando hablamos de riesgos relativos, nos referimos a una razón o a un cociente de incidencias mientras que al referirnos a riesgos absolutos hablamos matemáticamente de una diferencia.

Primero definiremos qué es el Riesgo Absoluto. **El Riesgo Absoluto (RA)** o simplemente Riesgo, se define como la probabilidad o incidencia de una enfermedad (COVID-19) en una proporción

de individuos o en una población determinada. Entiéndase por incidencia como una medida de la frecuencia de una enfermedad. <sup>98</sup>

En un ensayo clínico de una vacuna (estudio de intervención) para una enfermedad como el COVID-19, se necesitan realizar comparaciones entre dos proporciones o grupos de individuos: el grupo de aquellos que recibirán la vacuna y el grupo de los no vacunados (grupo control o placebo). Los individuos o participantes se asignan en cada grupo al azar (ensayo controlado aleatorio). Estos ensayos permiten medir la relación causa-efecto entre una vacuna y un criterio clínico. <sup>99</sup>

Es claro que en ambos grupos existe el riesgo o la probabilidad de desarrollar COVID-19.

Como parte de la Epidemiología, es necesario realizar una tabla de 2 x 2 o, dicho de otra manera, un estudio de casos y controles:

**Tabla 19**

*Tabla representativa para realizar un estudio de casos y controles.*

Estudio de casos y controles			
Factor de riesgo o protección	Casos	Controles	
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

Utilizando la tabla 19, ocuparemos como ejemplo los datos procedentes de los estudios de fase 2/3 publicados en la ficha técnica de la vacuna de Pfizer-BioNTech Comirnaty:



## Tabla 20

Datos procedentes de los estudios de fase 2/3 publicados en la ficha técnica de la vacuna de Pfizer-BioNTech Comirnaty.

Factor de Protección o Riesgo	Vacunados		TOTAL
	SI	NO (Placebo)	
Enfermos de COVID-19			
SI	8	162	170
NO	18190	18163	36353
<b>TOTAL</b>	<b>18198</b>	<b>18325</b>	<b>36523</b>

Nota. Estos datos corresponden a la primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la segunda dosis en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2.<sup>100</sup>

A continuación, primero calcularemos los Riesgos Absolutos en cada grupo:

$$RA_v = \frac{a}{a + c} = \frac{8}{18,198} * 100 \% = 0.044 \%$$

$$RA_{nv} = \frac{b}{b + d} = \frac{162}{18,325} * 100 \% = 0.88 \%$$

En donde:

$RA_v$  = Riesgo Absoluto de la proporción de individuos enfermos expuestos (vacunados).

$RA_{nv}$  = Riesgo Absoluto de la proporción de individuos enfermos no expuestos (no vacunados).

Los cocientes nos permiten comparar un valor con respecto a otro o, para este caso, un grupo con respecto a otro y de allí se deduce que el 0.88 % de los no vacunados enfermó con respecto al 0.044 % de los vacunados.

A partir de los datos de RA, se pueden calcular sus derivados: Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) y Riesgo Relativo (RR), tal y como lo revisaremos más adelante.

La **Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)**, denominada también Reducción atribuible del riesgo o simplemente riesgo atribuible, se define como la diferencia entre el RA del grupo no vacunado (RA<sub>nv</sub>) o el grupo control y el RA del grupo vacunado o tratado (RA<sub>v</sub>):

$$RAR = (RA \text{ grupo no vacunado} - RA \text{ grupo vacunado}) = (RA_{nv} - RA_v)$$

$$RAR = (0.88 \% - 0.044 \%) = 0.84\%$$

El resultado anterior se interpreta en favor de la exposición a la vacuna, en donde la vacuna reduce el riesgo de enfermar por COVID-19 en un 0.84%, es decir, 84 casos menos por cada 10,000 vacunados. Este índice expresa las consecuencias de exponer a un grupo al factor de protección o tratamiento (vacuna).

**El Riesgo Relativo (RR)** es el cociente o la razón entre dos riesgos (Riesgos Absolutos). Entonces, el Riesgo Relativo (RR) o la probabilidad de enfermar de los vacunados con respecto a los no vacunados es: <sup>101</sup>

$$RR = \frac{(RA_v)}{(RA_{nv})}$$

Otros autores suelen expresarla así:

$$RR = \frac{P\left(\frac{E}{F_{\text{presente}}}\right)}{P\left(\frac{E}{F_{\text{ausente}}}\right)}$$

En la expresión anterior *E* significa Enfermedad y *F* se refiere al Factor de protección presente (grupo vacunado) y ausente (grupo no vacunado) y se traduce en una comparación de probabilidades de ocurrencia:

El Riesgo de enfermar por COVID-19 estando expuesto al factor de protección (grupo vacunado) y Riesgo de enfermar por COVID-19 no estando expuesto al factor de protección (grupo no vacunado). <sup>101</sup>

Cabe señalar que el RR es un índice que no mide la magnitud del efecto, es decir, no mide el riesgo en lo absoluto, porque el cálculo del riesgo proporciona un resultado que tiene unidades, dimensiones, contrario al índice de riesgo, un valor que no tiene dimensiones. El RR simplemente refleja la prevalencia del resultado, que en este caso es la prevalencia de la enfermedad en el estudio. <sup>99</sup>

Si trasladamos las expresiones anteriores sustituyéndolas con los datos de los Riesgos Absolutos, se obtendría entonces un valor adimensional:

$$RR = \frac{P\left(\frac{E}{F_{\text{presente}}}\right)}{P\left(\frac{E}{F_{\text{ausente}}}\right)} = \frac{0.044\%}{0.88\%} = 0.05$$

En términos de porcentaje se espera:

$$0.05 * 100\% = 5.0\%$$

Este resultado se interpreta como el RR de enfermar de los vacunados con respecto a los no vacunados.

Aunque también para lograr una interpretación más sencilla, el RR se suele expresar como el cociente del grupo de mayor riesgo (grupo no vacunado) y el de menor riesgo (grupo vacunado), es decir:

$$RR = \frac{0.88\%}{0.044\%} = 20$$

Significa que el riesgo de enfermar por COVID-19 es 20 veces mayor en el grupo no vacunado que en el grupo vacunado. <sup>102</sup>

Dicho de otra manera, podemos esperar que 1 sola persona enferme de COVID-19 entre los vacunados por cada 20 que enferman entre los no vacunados.

La **Reducción Relativa del Riesgo (RRR)**, una medida generalmente ocupada en estudios epidemiológicos (también llamada fracción atribuible), se define como el cociente entre la RAR y

el riesgo en el grupo no vacunado (RAnv) o riesgo de referencia. Muchos epidemiólogos prefieren expresarlo como el inverso del Riesgo Relativo (1-RR):

$$RRR = \frac{(RA_{nv} - RA_v)}{(RA_{nv})} = \frac{(RAR)}{(RA_{nv})} = (1 - RR)$$

$$RRR = (1 - RR) = (1 - 0.05) * 100 \% = 95 \%$$

Observaremos que la RRR es la comúnmente conocida como **Eficacia Vacunal (EV)**, una expresión que mide la capacidad de una vacuna para prevenir un evento, midiendo la frecuencia o la incidencia de la enfermedad infecciosa en condiciones experimentales controladas. <sup>103</sup>

## 9.2. Eficacia vacunal

Una “eficacia vacunal” del 50%, es la mínima requerida por la OMS para la comercialización de vacunas e indica que por cada persona que enferma entre los vacunados dos contraerán la enfermedad en los no vacunados. <sup>104</sup>

Esta expresión se ha ocupado de forma negligente en los artículos científicos y sobretodo periodísticos permitiendo que la población la interprete erróneamente en términos absolutos como la probabilidad de, estando vacunado no infectarse.

En realidad, una EV de un 95.0% no quiere decir que la vacuna prevenga la COVID en un 100 %, lo cual se traduce muchas veces de esta forma; significa que, por cada 100,000 adultos vacunados en una determinada comunidad, teniendo en cuenta un 5 % de no eficacia, alrededor de 5,000 podrían desarrollar la enfermedad. Sin embargo, esta cifra es solo una estimación ya que hay que considerar los intervalos de confianza, por lo que el valor de la EV puede oscilar entre un 90.3 % y un 97.6 %, es decir, entre 2,400 y 9,700 vacunados podrían enfermar. Por ello, deben también incluirse las incertidumbres asociadas. <sup>104</sup>

Muchos bioestadísticos coinciden en que la RRR es una medida que no proporciona información alguna sobre el riesgo absoluto de que ocurra un evento, sino más bien la mayor o menor

probabilidad de enfermar por COVID-19 (evento) de los vacunados (grupo de exposición) frente a los no vacunados (grupo de no exposición).<sup>99</sup>

Si esta medida se desea expresar, la FDA ha insistido, a través de una serie de pautas para comunicar riesgos y beneficios de las vacunas, que entonces este valor debe informarse al público a la par con el valor de la RAR, de lo contrario no tiene sentido.<sup>99</sup>

Ya lo decía Jerome Cornfield, que las medidas relativas y las medidas absolutas tienen un propósito en sí, pero éste es distinto. Una medida relativa evalúa el efecto aparente de un agente no causal (relación asociativa) y se expresa como efecto asociado con la exposición; en tanto que una medida absoluta evalúa el efecto de un agente que se sabe es causal (relación causal) y se expresa como efecto causado por la exposición en condiciones controladas.<sup>99</sup>

En consecuencia, la investigación clínica debe ocupar medidas absolutas por lo que las medidas relativas (RR y RRR) ya no deberían ser utilizadas en ensayos clínicos, entendiéndose que no se debe enmarcar la EV como una medida relativa.<sup>99</sup>

### **9.3. Número Necesario para Tratar (NNT)**

El NNT es el recíproco de la RAR, es decir, es una medida absoluta. Se define como el número de pacientes que es necesario tratar o vacunar para evitar un evento indeseable o tener un desenlace favorable determinado.<sup>99, 105</sup>

El NNT se calcula como el inverso de la RAR:<sup>105</sup>

$$NNT = \frac{1}{(RA_{nv} - RA_v)} = \frac{1}{(RAR)}$$

Considerando los datos anteriores para la vacuna Pfizer-BioNTech, la expresión se sobreescribe así:

$$NNT = \frac{1}{(0.84\%)} * 100\% = 120$$

Pero observemos qué sucede si comparamos el valor anterior con los resultados de la vacuna AstraZeneca, cuya RRR es de 0.59 y su RAR es de 1.74 (174 casos menos de COVID-19 por cada 10,000 vacunados).

$$NNT = \frac{1}{(1.74\%)} * 100\% = 58$$

Increíblemente la vacuna de “menor eficacia” es la que menos individuos requiere vacunar o la que más casos de COVID-19 evita. <sup>99, 105, 106</sup>

Por lo anterior, se ha buscado promover la alfabetización estadística en todo el mundo de manera que la población pueda interpretar correctamente los datos provenientes de la investigación científica y así evitar confundirla. La adecuada interpretación de la información solo se puede lograr si se comunican correctamente los riesgos (comunicación del riesgo). <sup>103</sup>

Al informar sobre la COVID-19 y las vacunas, los investigadores deben presentar cifras que incluyan una narrativa clara, transparente y oportuna, haciendo uso también de herramientas gráficas o visuales (como el gráfico anterior) para impedir la interpretación errónea y promover el pensamiento crítico. <sup>103</sup>

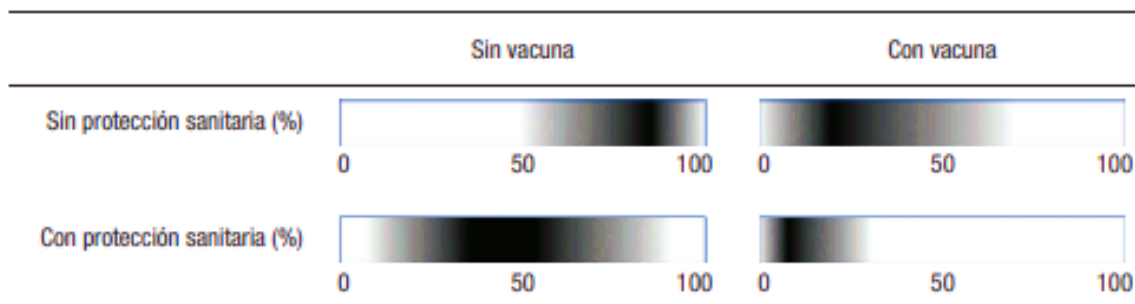
Por otra parte, no olvidemos que existen otras maneras de reducir el riesgo:

- a. Usar mascarillas apropiadamente
- b. Lavarse las manos constantemente
- c. Mantener distancia física al socializar
- d. Confinamiento

Estas medidas deben considerarse al momento de evaluar los riesgos, pues potencian el efecto de una vacuna. <sup>103</sup>

**Figura 3**

*Estimación porcentual del riesgo de contraer la COVID-19 y la incertidumbre asociada bajo diferentes situaciones.*



*Nota.* Las escalas de la figura anterior representan la estimación porcentual del riesgo con un intervalo de confianza del 95%. El color más intenso refleja la posición del riesgo con mayor certidumbre; el color se aclara a medida que se reduce la certidumbre de la estimación del riesgo. Evidentemente, el riesgo de contraer COVID-19 se reduce con la aplicación de cualquiera de las vacunas y con la protección sanitaria necesaria.<sup>103</sup>

A continuación, la Tabla 21 agrupa de manera general la eficacia de las vacunas contra la COVID-19 sintomática de acuerdo a su plataforma de diseño.

**Tabla 21**

*Eficacia general de las vacunas contra la COVID-19 sintomática de acuerdo a su plataforma de diseño.*

<b>Plataforma de diseño</b>	<b>Eficacia Vacunal</b>	<b>Vacuna</b>
<b>RNAm</b>	95 % (IC 95 %: 92 %–97 %)	Pfizer Biontech Moderna
<b>Subunidades proteicas</b>	77 % (IC 95 % 5 %–95 %)	Soberana y Soberana Plus
<b>Vectores virales</b>	68 % (IC 95 %: 61 %–74 %)	AstraZeneca, Janssen, y Cansino
<b>Inactivadas</b>	61 % (IC 95 % 52 %–68 %)]	Covaxin

*Nota.* Otras vacunas no entran en esta tabla ya que las estimaciones sobre su eficacia son imprecisas.<sup>59</sup>

## **10. Costos y Beneficios**

Las vacunas para la COVID-19 han beneficiado tanto a la persona vacunada como a la población en general, impidiendo la transmisión del virus a otras personas. Solo vacunando una parte significativa de la población se lograría la inmunidad general (efecto rebaño) protegiendo de esta manera a grupos de mayor riesgo. De lo contrario, el virus continuaría circulando y con él aparecerían nuevas variantes, algunas de las cuales podrían aumentar los riesgos para la población.<sup>107</sup>

Las vacunas contra COVID-19 han sido fundamentales al reducir los síntomas graves, prevenir las hospitalizaciones y disminuir el número de defunciones. Por ejemplo, de acuerdo a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), el riesgo de sufrir miocarditis estando enfermo de COVID-19 es 16 veces mayor en tanto que después de la vacunación es muy poco frecuente.<sup>108</sup>

En los ensayos clínicos sobre las vacunas candidatas se ha comprobado que estas reducen de forma muy significativa la COVID-19 en los individuos vacunados con respecto a los grupos no vacunados (grupo control).

A comienzos de la pandemia, fue notable el colapso de los hospitales y en general, de los sistemas de salud, no obstante, la vacunación ha reducido el número de personas hospitalizadas y por ende la carga que representa la enfermedad.

En definitiva, la vacunación marca una diferencia entre la vida y la muerte, entre no enfermar y el riesgo de enfermar gravemente y morir.



La pandemia por COVID-19 ocasionó un impacto en la salud y un impacto económico a nivel mundial, sin embargo, la vacunación masiva contra COVID-19 ha reducido los costos en comparación al escenario sin vacunación.

Los gobiernos, el sector privado y organizaciones filantrópicas realizaron un esfuerzo financiero para invertir en el desarrollo, la adquisición y distribución de vacunas, así como en los programas de vacunación. Pero no solo bastó la inversión en vacunación primaria sino en vacunación de refuerzo, un requisito necesario dada la disminución de la eficacia de la vacuna con el tiempo, lo que significó otro tema central en la economía y en las políticas de salud pública. Está comprobado que las dosis de refuerzo de estas vacunas incrementan la protección contra las variantes conocidas.

Así mismo, hubo que invertir en recursos humanos y en otros insumos y tecnologías para la salud.

Previo a las decisiones en inversión, se realizaron estudios o análisis de impacto presupuestal (AIP), calculando la diferencia de escenarios de la pandemia con y sin el factor vacunación, considerando parámetros como: los costos de los recursos sanitarios, costos por hospitalización y defunciones, así como la población total susceptible a vacunar por país y la población que realmente desea vacunarse.<sup>73</sup>

De acuerdo a cifras reportadas por la OPS, extraída de fuentes estadísticas de México, para un periodo comprendido entre 2021 y 2022, la población candidata a vacunar se estimaba en más de 96 millones de individuos, con un 80% de personas que deseaban vacunarse. Los costos por aplicación de la vacuna ascendieron a 3 dólares (considerando el tipo de cambio durante ese momento de 20 pesos aproximadamente esto equivale 60 pesos M.N.). Los costos por hospitalización general (por día) se estimaron en 451.4 dólares y los costos por hospitalización, considerando cuidados intensivos (UCI), ascendieron a \$2,500 dólares (cerca de 50,000 pesos por día).<sup>73</sup>

Realizando el AIP en México, los gastos estimados ascienden a \$ 2 254 775 674 en el escenario sin el factor vacunación. Con el factor vacunación ascienden a \$ 1 778 910 768 contemplando el porcentaje de personas que desean vacunarse, pero si lo comparamos considerando las personas que deberían vacunarse (lo cual no es lo mismo) los gastos son de un total de \$ 1 595 683 006. Este último resultado marca una diferencia en vista de que los gastos se reducen significativamente.<sup>73</sup>

En un principio, el desarrollo de vacunas significó una preocupación constante ante el hecho de que posiblemente no resultarán eficaces como se pensaría y que esto involucrara un derroche financiero grave. Pero pronto, esa incertidumbre se desvanecería al obtener los primeros efectos positivos en los estudios de fase, tan es así que hay quienes se atrevieron a fabricar reservas de vacunas antes de las aprobaciones correspondientes, asumiendo el riesgo que esto implicaba.

Se ha vislumbrado, de acuerdo a un estudio realizado en Estados Unidos, un alto retorno de la inversión ya que las campañas de vacunación, si bien significaron un alto coste, las hospitalizaciones y muertes por COVID-19 hubieran sido una catástrofe económica de magnitudes sin precedente alguno. Esto comprueba que no es un gasto sino una inversión, en otras palabras, un riesgo menor al beneficio.

Cada dosis de vacuna, de acuerdo a estudios recientes sobre eficacia, ha sido altamente rentable, evitando así los altos costos de una enfermedad grave, sobre todo en grupos vulnerables. De allí que sea importante lograr la vacunación de la mayor parte de la población, pero para ello ha sido necesario establecer estrategias para influir en la toma de decisiones individuales y construir una responsabilidad colectiva. Muchas de estas estrategias tienen que ver con la manera en que se divulga la información para un público poco o nulamente capacitado en su interpretación.

“Por último, la vacunación ha permitido recuperar el funcionamiento normal de nuestras sociedades y reabrir nuestras economías”.<sup>109</sup>

### 10.1. Comparativo de costos

La Tabla 22 muestra los costos de las vacunas, hasta el día de hoy más relevantes, cuya información ha sido obtenida bajo discreción de reportes de prensa, toda vez que se trata de datos reservados para respetar los acuerdos de confidencialidad entre los países y las compañías farmacéuticas.<sup>73</sup>

**Tabla 22**

*Costo promedio de las vacunas en México en comparación con otros países de América Latina.*

<b>Vacuna</b>	<b>Costo promedio (en dólares) en México</b>
<b>Pfizer</b>	México: \$19.50 Variación de costo: Entre \$12 y \$40
<b>AstraZeneca</b>	México \$2.8 Variación de costo: Entre \$2.8 y \$8
<b>Moderna</b>	No reportado en México Colombia: \$29
<b>Janssen Cilag</b>	No reportado en México Brasil: \$10 Chile: \$10 Colombia: \$9
<b>Sputnik V</b>	México y Brasil: \$10
<b>Sinovac</b>	No reportado en México Brasil: \$10.3 Chile: \$14 Colombia: \$17
<b>Sinopharm</b>	No reportado en México Argentina: \$30 Perú: \$33
<b>Cansino Biologics</b>	México: \$4

---

*Nota.* El costo de estas vacunas es relativamente elevado, no obstante, estas vacunas son capaces de estimular respuestas inmunitarias innatas e incluso adaptativas de forma simultánea. Así mismo, los estudios clínicos han demostrado que son seguras y eficaces por lo que pueden escalarse a producción industrial.

---

## **11. El éxito de las campañas de vacunación**

El miedo a las vacunas es tan antiguo como las propias vacunas. Antes de Jenner y la vacuna contra la viruela, la gente ya cuestionaba las inmunizaciones empíricas de aquella época. Inocular a alguien con secreciones de las pústulas de un enfermo de viruela ya era una práctica común, pero no tomada de buena manera por muchos, por lo que empezaron a surgir los primeros movimientos antivacunas. Cualquier similitud con la realidad no es una coincidencia. <sup>1, 110</sup>

Está comprobado que los movimientos antivacunas no nacen espontáneamente, sino que vienen precedidas de un entorno favorecido por la desinformación y el miedo. <sup>1, 112</sup>

A mediados del siglo XIX, se aprobaron las primeras leyes que imponían la obligatoriedad de las vacunas, pero años más tarde fueron revocadas debido a que se consideraba que el Estado estaba privando a las personas de sus derechos civiles al interferir en la toma de sus decisiones. <sup>1, 111</sup>

La obligatoriedad de la inmunización continúa siendo un problema de interés ético, pues hay quienes afirman que la autonomía del individuo debe prevalecer, sin embargo, la contraparte apunta a que el derecho a la salud debe ser paralelo a la obligación de vacunarse, pues esta acción ejerce gran impacto ya que de ella depende salvaguardar la salud pública.

La OMS, ya se ha pronunciado al respecto, respetando la autonomía de cada país y destaca que, si bien la vacunación no debe imponerse como un requisito obligatorio (salvo el escenario en el que se trate de un trabajador de la salud), si deben encaminarse los esfuerzos en sensibilizar a la población a través de campañas de información sobre los beneficios de las vacunas. Esta

sensibilización solo se logra a través del convencimiento y persuasión por parte de los trabajadores sanitarios, quienes son considerados por la OMS como los intermediarios más influyentes y confiables en las decisiones relativas a la vacunación. <sup>111</sup>

México por su parte, en su artículo 4o de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y su artículo 2o de las Ley General de Salud, señala el derecho a la protección a la salud que tiene toda persona y establece las finalidades, así como las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud. <sup>112, 113</sup>

Con respecto a las campañas de vacunación, en su artículo 135 de la LGS establece que deberán llevarse a cabo “programas o campañas temporales o permanentes, para el control o erradicación de aquellas enfermedades transmisibles que constituyan un problema real o potencial para la salubridad general de la República”. <sup>113</sup>

En lo que se refiere a la obligatoriedad de las vacunas, en su Artículo 408 de esta misma Ley, establece que “las autoridades sanitarias competentes **ordenarán** la vacunación de personas como medida de seguridad, en los siguientes casos:

- I. Cuando no hayan sido vacunadas, en cumplimiento a lo establecido en el artículo 144 de esta Ley;
- II. En caso de epidemia grave;
- III. Si existiere peligro de invasión de dichos padecimientos en el territorio nacional (*Fracción reformada DOF 19-06-2017*);
- IV. Cuando así se requiera de acuerdo con las disposiciones internacionales aplicables (*Fracción reformada DOF 19-06-2017*);
- V. Ante el riesgo de emergencia o aparición de nuevas enfermedades trasmisibles o agentes infecciosos en territorio nacional, o de alguna que se considere controlada, eliminada o erradicada (*Fracción adicionada DOF 19-06-2017*), y
- VI. Ante un desastre natural que por sus características incremente el riesgo de aparición de enfermedades prevenibles por vacunación (*Fracción adicionada DOF 19-06-2017*).” <sup>113</sup>

Finalmente puntualiza que “**las acciones de inmunización extraordinaria, serán obligatorias** para todos los individuos en el territorio nacional.” <sup>113</sup>

### **11.1. Miedos y mitos sobre las vacunas**

Algunas personas han expresado sus dudas o interrogantes, un hecho muy comprensible, por cierto, sobre si vacunarse o no; incluso hay quienes todavía continúan oponiéndose a pesar de la enorme información fidedigna disponible, misma que reitera que los beneficios pesan más sobre los posibles riesgos en el sentido de que reducen la propagación del virus e impiden la aparición de nuevas variantes, sin olvidar que son una de las formas más costo eficaces de evitar enfermedades. <sup>114</sup>

La razón de este miedo surge como consecuencia de la interpretación incorrecta de la información por parte del público en general y la explicación poco clara o entendible por parte de la comunidad científica e incluso periodística, de cómo funcionan las vacunas, sin el uso de demasiados tecnicismos.

Lo anterior ha desatado una serie de mitos como que las vacunas:

- a. Interfieren con nuestro material genético
- b. Contienen virus vivos
- c. Contienen microchips
- d. Los excipientes incluidos son peligrosos
- e. Generan problemas de fertilidad o efectos secundarios peligrosos.

Particularmente en el primer punto, no se ha demostrado que el ARNm de la vacuna se incorpore a los genes de las personas vacunadas, ya que se descompone unas semanas después de la vacunación. Las vacunas tampoco se administran para monitorear los movimientos o actividades de la gente como parte de las actividades rutinarias de la CIA o el FBI; ni mucho menos contienen componentes dañinos como tejidos o células fetales de abortos. <sup>115</sup>

Estos y otros mitos nos podrían hacer retroceder, revirtiendo los avances realizados durante años de investigación en la lucha contra las enfermedades prevenibles mediante la vacunación.

El progreso es tal que, actualmente se previenen de 2 a 3 millones de muertes al año (según datos reportados por la UNICEF), y otros 1.5 millones de muertes podrían evitarse si se mejorara la cobertura mundial de las vacunas. <sup>114</sup>

### **11.2. Vacilación: Renuencia a la vacunación**

La vacilación de las vacunas es la resistencia, renuencia o reticencia a la vacunación, a pesar de la amplia disponibilidad, y podría estar influenciada en parte por la falta de conocimiento sobre cómo son sus procesos de desarrollo, validación, fabricación y autorización de las mismas. <sup>110</sup>

Asimismo, un grupo asesor de la OMS identificó otras razones clave como los inconvenientes para acceder a las vacunas y la falta de confianza en ellas a raíz de la infodemia generada de la cual se detallará más adelante.

A pesar de las exitosas campañas de vacunación en todo el mundo y de la completa erradicación de la viruela, la renuencia a las vacunas todavía representa una amenaza global. Tan es así que, la OMS la incluyó en enero de 2019 en la lista de las diez amenazas mundiales para la salud. Estamos hablando de un año previo a la pandemia, por lo que no resulte sorprendente que dicha amenaza continúe vigente. <sup>114</sup>

### **11.3. Infodemia**

Actualmente, las personas cuestionan cada vez más la credibilidad de los expertos científicos y la información que ellos proporcionan. Esta información se ha fragmentado en una variedad de fuentes tanto fidedignas (fuentes oficiales y/o gubernamentales) como inciertas (redes sociales), y es tanta la información disponible, confiable o engañosa, que durante el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, esta información se propagó de manera inmediata en todos los

rincones del mundo, incluso su propagación fue más rápida que la del propio virus, por lo que paradójicamente no solo existía una pandemia sino también una infodemia.

Desafortunadamente, las personas prefieren recurrir a fuentes alternativas como las redes sociales, ya que el acceso a ellas es fácil y directo. Las redes sociales han protagonizado este fenómeno de desinformación masiva en el que sobresaltan los rumores y las malas intenciones. De este modo, las personas se han expuesto a información manipulada o alterada que desaconseja la vacunación. <sup>1, 110, 116</sup>

Para hacer frente a esta epidemia de la información, los expertos de la OMS, a través de la creación de una Red de Información de Epidemias (EPI-WIN) y en colaboración con las principales plataformas de búsqueda: *Google, Facebook, Twitter, Instagram, Youtube, TikTok*, entre otras, establecieron planes de acción con el objetivo de desmentir mitos o información de dudosa procedencia, filtrando solo información exacta, analizada y sintetizada, para que ésta resultara de fácil acceso y entendimiento a la población en general. <sup>116</sup>

#### **11.4. Panorama actual en México**

De acuerdo con cifras reportadas el 7 de abril de 2023, en México se han administrado en total **222,580,922** dosis, de las cuales **81,534,127** de dosis corresponden a personas que se encuentran completamente vacunadas (serie primaria) y **96,908,193** a personas que han sido vacunadas con al menos una dosis. La cifra total considera también las dosis de refuerzo o adicionales. <sup>27</sup>

#### **11.5. Contexto global**

El Director General de la OMS, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, en la 75ª Asamblea Mundial de la Salud celebrada en mayo 2022, declaró que hasta ese momento solo 57 países habían vacunado al 70% de su población, en su mayoría países de altos ingresos. Por lo anterior, se invitó a todos los países a alcanzar una cobertura de inmunización del 70% lo antes posible, y una cobertura del 100% en los grupos vulnerables: las personas mayores de 60 años, los trabajadores de la salud y las personas inmunocomprometidas. <sup>117</sup>



Para alcanzar tales objetivos de inmunización se diseñaron campañas de vacunación cuya estrategia consistió en priorizar a los grupos vulnerables. En México se publicó en abril de 2021, la **“Política Nacional de Vacunación contra el virus SARS-CoV-2, para la prevención de la COVID-19”** bajo el marco legal que considera los artículos 4o de la CPEUM y 2o de la Ley General de Salud, entre otras disposiciones vigentes. Esta política estableció ejes de priorización para alcanzar la cobertura necesaria, inmunizando en primer lugar al personal sanitario que hace frente a la enfermedad COVID-19, seguido de la población de 50 años o más; posteriormente, personas con comorbilidades o inmunocomprometidas, personal docente, personas de 40 años a 49 años y, por último, población de 16 años o más. <sup>118</sup>

El éxito de los programas de vacunación solo se obtiene si existe una gran aceptación de las vacunas, y esta aceptación muchas veces depende de la confianza depositada en ellas, en su información (balance riesgo/beneficio) y la manera en que ésta se comparte; en los desarrolladores de vacunas, las compañías farmacéuticas, la comunidad científica en sí, los sistemas de salud y, por supuesto, los gobernantes o responsables políticos. <sup>1</sup>

La COVID-19 ha sido un suceso bastante significativo ya que, independientemente de su impacto económico y en salud pública, la confianza en la Ciencia y en los progresos o avances de la misma dejaron entrever su fragilidad al cometerse los mismos errores del pasado, los cuales se creía se habían subsanado.

Es por ello que existe una fuerte necesidad de retomar la reconstrucción de la confianza en la Ciencia y en las vacunas. El punto de partida para reconstruir esa confianza es saber comunicar el conocimiento de manera clara, precisa y comprensible.

Los responsables de informar a los pacientes son los profesionales de la salud y/o los trabajadores sanitarios, particularmente aquellos que se encuentran en primera línea de atención COVID-19 en las campañas de vacunación.

Por ello, se ha impulsado el hecho de que los profesionales de la salud particularmente aquellos que hacen labor de atención a COVID-19, tengan acceso y comprensión de los procesos de diseño y fabricación de vacunas, así como de los ensayos clínicos y los procesos de regulación para ayudar a todas las personas a tomar la decisión de vacunarse.

## **12. Conclusiones**

En general, los ciudadanos pueden confiar en el rigor del proceso de evaluación científica de la seguridad, la eficacia y la calidad de las vacunas antes de su aprobación o su comercialización.

Después de tres años de uso de vacunas contra la COVID-19 en condiciones reales y de la publicación de miles de artículos e informes, el perfil de seguridad sigue siendo muy alto y los beneficios generales continúan superando en gran medida los riesgos.

Es conveniente resaltar y no demeritar el esfuerzo de los organismos gubernamentales y las Autoridades Reguladoras al establecer una serie de criterios o “filtros” encaminados a reafirmar que los beneficios de la disponibilidad inmediata de una vacuna superan los riesgos.

En general, la Humanidad ha enfrentado pandemias y seguirá enfrentándolas, por lo que esta emergencia sanitaria debe tomarse como experiencia para detectar oportunidades de mejora ante las deficiencias en infraestructura, recursos, investigación ética, alfabetización estadística, servicios de salud, regulación, colaboración internacional, entre otras cuestiones. Dicho de otro modo, será necesario establecer acciones, mecanismos o protocolos más robustos para que futuras contingencias no nos tomen nuevamente por sorpresa.

### 13. Lista de Referencias Bibliográficas

1. Karafillakis, E., Peretti-Watel, P., Verger, P., Chantler, T. y Larson, HJ. (2022). 'I trust them because my mum trusts them': Exploring the role of trust in HPV vaccination decision-making among adolescent girls and their mothers in France. *Vaccine*, 40(8), 1090-1097. Recuperado el 30 de junio de 2022, de <https://www-sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0264410X22000469?via%3Dihub>
2. Organización Mundial de la Salud (2021). *Vacunas e inmunización: ¿qué es la vacunación?* Recuperado el 30 de junio de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>
3. Organización Mundial de la Salud (2022). *Vacunas*. Recuperado el 30 de junio de 2022, de <https://www.who.int/travel-advice/vaccines>.
4. Google libros. *Edward Jenner: La vacuna contra la viruela*. (2017). Historia en50Minutos. Recuperado el 01 de julio de 2022, de [https://www.google.com/books/edition/Edward\\_Jenner/V94qDwAAQBAJ?kptab=edition&sa=X&ved=2ahUKEwjBhLGAyKf\\_AhVuh-4BHRD-AzgQmBZ6BAgJEAg](https://www.google.com/books/edition/Edward_Jenner/V94qDwAAQBAJ?kptab=edition&sa=X&ved=2ahUKEwjBhLGAyKf_AhVuh-4BHRD-AzgQmBZ6BAgJEAg)
5. Quezada, A. (2020). Los orígenes de la vacuna. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 31(3), 367-373. Recuperado el 30 de junio de 2022, de <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.07.002>.
6. Fernández-Pérez, G.C., Oñate Miranda, M., Fernández-Rodríguez, P., Velasco Casares, M., Corral de la Calle, M., Franco López, Á., Díez Blanco, M. y Oñate Cuchat, J.M. (2020). SARS-CoV-2: what it is, how it acts, and how it manifests in imaging studies. *Radiology*, 63(2), 115–126. Recuperado el 01 de julio de 2023, de doi: 10.1016/j.rx.2020.10.006.

7. Diario Oficial de la Federación. (2020). ACUERDO por el que se declara como emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor, a la epidemia de enfermedad generada por el virus SARS-CoV2 (COVID-19). Recuperado el 01 de julio de 2022, de:  
[https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5590745&fecha=30/03/2020#gsc.tab=0](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5590745&fecha=30/03/2020#gsc.tab=0)
8. Li, Y. y Li, J. Z. (2022). SARS-CoV-2 Virology. *Infectious Disease Clinics of North America*, 36(2), 251-265. Recuperado el 01 de julio de 2022, de:  
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.004>
9. Lu, M., Chamblee, M., Zhang, Y., Ye, Ch., Dravid, P., Park, J.G., et.al. (2022, 22 de agosto). SARS-CoV-2 prefusion spike protein stabilized by six rather than two prolines is more potent for inducing antibodies that neutralize viral variants of concern. *PNAS*, 119(35). Recuperado el 11 de mayo de 2023, de <https://doi.org/10.1073/pnas.211010511>
10. Pastrian-Soto, G. (2020). Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *International journal of odontostomatology*, 14(4). Recuperado el 13 de agosto de 2023, de: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000400501>
11. Huang, L., Guan, H., Liang, Y., Guan, R. y Feng, X. (2021). Gráfico de conocimiento de COVID-19 para el desarrollo de medicamentos y vacunas. *Conferencia internacional IEEE de 2021 sobre bioinformática y biomedicina (BIBM)*, 328–333. Recuperado el 20 de agosto, de DOI: 10.1109/BIBM52615.2021.9669736
12. Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, C.-J., Ghosn, J. y Peiffer-Smadja, N. (2022). Comparación de las vacunas COVID-19 por sus características, eficacia y efectividad contra el SARS-CoV-2 y variantes de preocupación: una revisión narrativa. *Clinical Microbiology and Infection*:

*publicación oficial de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Clínica y Enfermedades Infecciosas*, 28 (2), 202–221. Recuperado el 20 de agosto de <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.005>

13. *Resolución de la AMM sobre la Distribución Mundial Equitativa de la Vacuna COVID-19*. (2021). Wma.net. Recuperado el 03 de septiembre de 2022, de <https://www.wma.net/es/polices-post/resolucion-de-la-amm-sobre-la-distribucion-mundial-equitativa-de-la-vacuna-covid-19/>
14. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC. (2023, 28 de marzo). *Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2*. Centros de Control y Prevención de Enfermedades. Recuperado el 05 de abril de 2023, de <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
15. Stanford Libraries. (s/f). *Vacuna para el COVID-19*. Recuperado el 06 de abril de 2023, de [https://searchworks.stanford.edu/articles/ers\\_\\_149140287](https://searchworks.stanford.edu/articles/ers__149140287)
16. Organización Mundial de la Salud. (2022). *Los distintos tipos de vacunas que existen*. Recuperado el 21 de agosto de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
17. *COVAXIN: la primera vacuna covid-19 autóctona de la India*. (2022). [www.bharatbiotech.com](http://www.bharatbiotech.com). Recuperado el 03 de enero de 2023, de <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html>
18. *Vacunas de Adenovirus*. (s/f). [www.sputnikvaccine.com](http://www.sputnikvaccine.com). Recuperado el 03 de enero de 2023, de <https://sputnikvaccine.com/esp/about-vaccine/human-adenoviral-vaccines/>

19. Silveira, MM, Moreira, GMSG y Mendonça, M. (2021). Vacunas de ADN contra COVID-19: Perspectivas y desafíos. *Ciencias de la vida*, 267 (118919), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118919>. Recuperado el 07 de septiembre de 2022.
20. *Explicación de la Autorización de Uso de Emergencia para las Vacunas*. (2020). Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos; FDA. Recuperado el 17 de septiembre de 2022, de <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/explicacion-de-la-autorizacion-de-uso-de-emergencia-para-las-vacunas>
21. *Autoridad incluida en la lista de la OMS (WLA)*. (s/f). who.int. Recuperado el 20 de septiembre de 2022, de <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities>
22. Organización Mundial de la Salud. (2021) . *Evaluación y designación pública de las autoridades reguladoras como autoridades catalogadas por la OMS: documento de política*. Organización Mundial de la Salud. Recuperado el 20 de septiembre de 2022, de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341751>
23. Organización Mundial de la Salud. *Lista de WLAs de transición*. (2022). who.int. Recuperado el 20 de septiembre de 2022, de <https://www.who.int/publications/m/item/list-of-transitional-wlas>
24. Organización Mundial de la Salud. *Declaración para los profesionales de la salud: cómo se regulan las vacunas contra la COVID-19 para garantizar que son seguras y eficaces*. (2022). who.int. Recuperado el 05 de octubre de 2022, de <https://www.who.int/es/news/item/11-06-2021-statement-for-healthcare-professionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-and-effectiveness>

25. *Declaración de ICMRA sobre COVID-19*. (2020). Icmra.Info. Recuperado el 05 de octubre de 2022, de [https://icmra.info/drupal/news/statement\\_on\\_COVID-19](https://icmra.info/drupal/news/statement_on_COVID-19)
26. Abbas, N. y Babar, Z.-U.-D. (2021). Autorización de comercialización de las vacunas COVID-19 en el Reino Unido, la UE y los EE. UU.: verificación de datos e implicaciones para futuras investigaciones. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 14 (110), 1-4. Recuperado el 05 de octubre de 2022, de <https://doi.org/10.1186/s40545-021-00400-0>
27. Organización Mundial de la Salud (s. f.). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. Recuperado el 07 de abril de 2023, de <https://covid19.who.int/>
28. European Medicines Agency. (s/f). *Conditional marketing authorisation*. Recuperado el 10 de octubre de 2022, de <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
29. Organización Panamericana de la Salud. (2021, 10 de diciembre). *Las autoridades reguladoras nacionales desempeñarán un papel clave en la intensificación de la fabricación de vacunas en América Latina y el Caribe*. Recuperado el 12 de octubre de 2022, de <https://www.paho.org/es/noticias/10-12-2021-autoridades-reguladoras-nacionales-desempenaran-papel-clave-intensificacion#:~:text=Las%20agencias%20reguladoras%20son%20fundamentales,los%20productos%20sangu%C3%ADneos%2C%20y%20los>
30. Marcela, VC. (2021). *Covid-19 y vacunación en América Latina y el Caribe: desafíos, necesidades y oportunidades*. Recuperado el 15 de octubre de 2022, de <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf00000378377>
31. Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Recomendaciones sobre los procesos regulatorios y elementos relacionados con la introducción de vacunas durante la pandemia de COVID-19 y otras situaciones de emergencia*. Recuperado el 16 de octubre de 2022, de

[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54330/OPSHSSMTCOVID-19210011\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54330/OPSHSSMTCOVID-19210011_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

- 32.** Berkley, Seth. (2020, 03 de septiembre). *La ciencia detrás del COVID-19: COVAX explicado*. Recuperado el 20 de octubre de 2022, de <https://www.gavi.org/vaccineswork/covax-explained>
- 33.** Organización Mundial de la Salud. (2022). *Acelerador del acceso a las herramientas contra la COVID-19*. Recuperado el 20 de octubre de 2022, de <https://www.who.int/es/initiatives/act-accelerator>
- 34.** Padron-Regalado, E. y Medina-Rivero, E. (2022). Perspectives for licensing vaccines in Mexico, *Vaccine*, 40 (34), 4979-4985. Recuperado el 12 de junio de 2023, de <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.07.003>.
- 35.** Organización Mundial de la Salud. (2021, 29 de abril). *La OMS publica una nueva guía para promover sistemas regulatorios sólidos, eficientes y sostenibles*. Recuperado el 23 de octubre de 2022, de <https://www.who.int/news/item/29-04-2021-who-publishes-new-guidance-to-promote-strong-efficient-and-sustainable-regulatory-systems>
- 36.** Organización Panamericana de la Salud. (2019). *Regulatory reliance principles: Concept note and recommendations* [Principios de dependencia regulatoria: Nota conceptual y recomendaciones]. Recuperado el 23 de octubre de 2022, de [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51549/PAHOHSS19003\\_eng.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51549/PAHOHSS19003_eng.pdf)
- 37.** Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2022, 09 de marzo). *Reliance, y el ámbito Cofepris internacional*. Recuperado el 03 de noviembre de 2022, de <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/estudio-de-caso-casos-ficticios?state=published>



38. Organización Mundial de la Salud. (2020, 01 de octubre). *Primera Invitación a fabricantes de vacunas contra el Covid-19 a presentar una Expresión de Interés (EOI) para evaluación por parte de la OMS (Precalificación y/o EUL)*. Recuperado el 10 de noviembre de 2022, de <https://www.who.int/news-room/articles-detail/1-EOI-Covid-19-Vaccines>
39. Organización Mundial de la Salud (2020, 25 de noviembre). *Consideraciones para la evaluación de las vacunas contra la COVID-19 para su inclusión en la lista de la OMS*. Recuperado el 25 de noviembre de 2022, de <https://www.who.int/publications/m/item/considerations-for-the-assessment-of-covid-19-vaccines-for-listing-by-who>
40. Organización Mundial de la Salud (2022, 24 de enero). *Enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19): seguridad de las vacunas*. Recuperado el 30 de noviembre de 2022, de [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines-safety](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines-safety)
41. Organización Mundial de la Salud (2022, 17 de mayo). *Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas*. Recuperado el 02 de diciembre de 2022, de [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
42. Organización Panamericana de la Salud. (2022, 26 de septiembre). *Preguntas frecuentes: Vacunas contra la COVID-19*. Recuperado el 02 de diciembre de 2022, de <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19/preguntas-frecuentes-vacunas-contra-covid-19>
43. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2022, 03 de marzo). *Vacunas COVID 19 autorizadas*. Recuperado el 09 de julio de 2022, de <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/vacunas-covid-19-autorizadas>

44. Food and Drug Administration, [Administración de Alimentos y Medicamentos]. (2023, 18 de abril). *Vacunas contra la COVID-19*. Recuperado el 25 de abril de 2023, de <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol/vacunas-contra-el-covid-19#Pfizer>
45. Centers for Disease Control and Prevention, [Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades]. (2023). *Visión general de las vacunas contra el COVID-19: Tipos de vacunas contra el COVID-19 disponibles*. Recuperado el 06 de marzo de 2023, de <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/overview-COVID-19-vaccines.html>
46. Secretaria de Salud. (s/f). *Documentos de consulta*. Recuperado el 09 de diciembre de 2022, de <https://vacunacovid.gob.mx/documentos-de-consulta/>
47. Pfizer Inc., USA. (2023). *COMIRNATY® (Vacuna COVID-19, ARNm)*. Recuperado el 09 de mayo de 2023, de <https://www.pfizer.com/products/product-detail/comirnaty>
48. Instituto de Salud Pública de Chile. (2022). *Ficha Informativa de Vacuna: Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech*. Recuperado el 10 de diciembre de 2022, de <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/06/FIV-PfizerV06-20062022A.pdf>
49. Ministerio de Salud de la República de Panamá. (2023, 13 de abril). *Actualización de Autorización de Uso de Emergencia (AUE)*. Recuperado el 09 de mayo de 2023, de [https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/actualizacion\\_de\\_aue-vacuna\\_pfizer-biontech-booster-bivalente-tapa\\_vino-13.04.2023.pdf](https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/actualizacion_de_aue-vacuna_pfizer-biontech-booster-bivalente-tapa_vino-13.04.2023.pdf)
50. Khoshnood, S., Ghanavati, R., Shirani, M., Ghahramanpour, H., Sholeh, M., Shariati, A., Sadeghifard, N. y Heidary, M. (2022). *Viral vector and nucleic acid vaccines against COVID-19: A narrative review*. *Frontiers in Microbiology*, volumen (13). Recuperado el 15 de diciembre de 2022, de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.984536>

51. Organización Mundial de la Salud. (2022, 18 de agosto). *La vacuna de Moderna contra la COVID-19 (ARNm-1273): lo que debe saber*. Recuperado el 15 de diciembre de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know>
52. European Medicines Agency. (s/f). *Ficha técnica o resumen de las características del producto*. Recuperado el 15 de diciembre de 2022, de [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_es.pdf)
53. Organización Mundial de la Salud. (2021, 29 de septiembre). *Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process*. Recuperado el 09 de julio de 2022, de [https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_29Sept2021\\_0.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_29Sept2021_0.pdf)
54. Sánchez, LC. (2021, 09 de julio). *Abdala: primera vacuna anti-COVID-19 en América Latina y el Caribe con autorizo de uso de emergencia (+ Video)*. Recuperado el 15 de diciembre de 2022, de <https://www.granma.cu/cuba-covid-19/2021-07-09/autoriza-el-cecmed-el-uso-de-emergencia-a-la-vacuna-cubana-abdala>
55. Giráldez, LM (2021, 02 de septiembre). *Cuba iniciará ante la OMS proceso para el reconocimiento de las vacunas cubanas (+ Video)*. Recuperado el 20 de diciembre de 2022, de <https://www.granma.cu/cuba-covid-19/2021-09-02/cuba-comenzara-conversaciones-con-la-oms-para-la-precalificacion-de-las-vacunas-contra-la-covid-19-02-09-2021-11-09-52>
56. Más-Bermejo, P. I., Dickinson-Meneses, F. O., Almenares-Rodríguez, K., Sánchez Valdés, L., Guinovart-Díaz, R., Vidal-Ledo, R., et al. (2023). Corrección a “Vacuna cubana Abdala: Eficacia en la prevención de enfermedad grave y muerte por COVID-19 en La Habana, Cuba;

Un estudio de cohorte". *The Lancet Regional Health – Americas*. (18) 100422. Recuperado el 26 de febrero de 2022 de doi: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100422>

57. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, CECMED (s/f). *ABDALA 50 µg (Vacuna anti COVID-19 de subunidad proteica)*. Recuperado el 26 de febrero de 2022, de <https://www.cecmed.cu>
58. Instituto Finlay de Vacunas, IFV. (s/f). *Soberana ® Plus*. Recuperado el 26 de febrero de 2022, de <https://www.finlay.edu.cu/blog/wp-content/uploads/2021/06/Ficha-SOBERANA-Plus-Esp.pdf>
59. Toledo-Romaní, M.E., García-Carmenate, M., Valenzuela-Silva, C., Baldoquín-Rodríguez, W., Martínez Pérez, M., Rodríguez-González, M., et al. (2023). Safety and efficacy of the two doses conjugated protein-based SOBERANA-02 COVID-19 vaccine and of a heterologous three-dose combination with SOBERANA-Plus: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 clinical trial. *The Lancet Regional Health – Americas*. (18) 100423. Recuperado el 26 de febrero de 2023, de doi: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100423>
60. Organización Panamericana de la Salud. (2021, 21 de julio). *Científicos cubanos intercambian con equipo de OPS/OMS Cuba sobre avances de los candidatos vacunales en el país*. Recuperado el 27 de febrero de 2023, de <https://www.paho.org/es/noticias/21-7-2021-cientificos-cubanos-intercambian-con-equipo-opsoms-cuba-sobre-avances-candidatos>
61. Toledo-Romanía, M.E., Verdecia-Sánchez, L., Rodríguez-González, M., Rodríguez-Nodac, L., Valenzuela-Silva, C., Paredes-Moreno, B. (2022). Safety and immunogenicity of anti-SARSCoV-2 vaccine SOBERANA 02 in homologous or heterologous scheme: Open label

phase I and phase IIa clinical trials. *Vaccine*. 40(31), 4220–4230. Recuperado el 26 de febrero de 2023, de doi: 10.1016/j.vaccine.2022.05.082

62. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, CECMED (2020). *Soberana 02*. Recuperado el 26 de febrero de 2023, de <https://www.cecmed.cu/covid-19/aprobaciones/soberana-02>
63. Organización Mundial de la Salud. (2022, 13 de junio). *Todo lo que se debe saber sobre la vacuna ChAdOx1-S (recombinante) de Oxford/AstraZeneca contra la COVID-19*. Recuperado el 09 de diciembre de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
64. European Medicines Agency. (s/f). *Ficha técnica o resumen de las características del producto: Vaxzevria*. Recuperado el 09 de diciembre de 2022, de [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_es.pdf)
65. Organización Mundial de la Salud. (2022, 10 de junio). *Lo que se debe saber sobre la vacuna Ad5-nCoV-S [recombinante] de CanSino Biologics contra la COVID-19*. Recuperado el 09 de diciembre de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the--cansino-biologics-ad5-ncov-s--recombinant---covid-19-vaccine--what-you-need-to-know>
66. European Medicines Agency. (2021, 04 de marzo). *EMA starts rolling review of the Sputnik V COVID-19 vaccine*. Recuperado el 10 de diciembre de 2022, de <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sputnik-v-covid-19-vaccine>

- 67.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s/f). *Ficha técnica o resumen de las características del producto: Jcovden*. Recuperado el 10 de diciembre de 2022, de [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201525001/ft\\_1201525001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201525001/ft_1201525001.pdf)
- 68.** Organización Mundial de la Salud. (2022, 06 de junio). *La vacuna Ad26.CoV2.S de Janssen: lo que se debe saber*. Recuperado el 09 de diciembre de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-j-j-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
- 69.** Organización Mundial de la Salud. (2022, 10 de junio). *Todo lo que se debe saber sobre la vacuna CoronaVac de Sinovac contra la COVID-19*. Recuperado el 09 de diciembre de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
- 70.** Organización Mundial de la Salud. (2022, 10 de junio). *Lo que se debe saber sobre la vacuna BBV152 (Covaxin) de Bharat Biotech contra la COVID-19*. Recuperado el 09 de diciembre de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-bharat-biotech-bbv152-covaxin-vaccine-against-covid-19-what-you-need-to-know>
- 71.** Organización Panamericana de la Salud. (s/f). *Vacuna Sinopharm/BIBP COVID-19*. Recuperado el 10 de diciembre de 2022, de <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/sinopharmbibp>
- 72.** Organización Mundial de la Salud. (2022, 10 de junio). *Lo que se debe saber sobre la vacuna de Sinopharm contra la COVID-19*. Recuperado el 10 de diciembre de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>

- 73.** Taborda, A., Murillo, D.A., Moreno, C., Taborda, P.A., Fuquen, M., Díaz, P.A., et al. (2022). Análisis de Impacto presupuestal de la vacunación contra COVID-19 en América Latina. *Rev Panam Salud Pública*. 46(e5). Recuperado el 16 de marzo de 2023, de <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55571/v46e52022.pdf?sequence=1&isAllowed>
- 74.** Lara-Puente, J.H., Carreño, J.M., Sun, W., Suárez-Martínez, A., Ramírez-Martínez, L., Quezada-Monroy, F., Paz-De la Rosa, G., et al. (2021, 21 de septiembre). Safety and Immunogenicity of a Newcastle Disease Virus Vector-Based SARS-CoV-2 Vaccine Candidate, AVX/COVID-12-HEXAPRO (Patria), in Pigs. *ASM Journals*. 12(5). Recuperado el 11 de mayo de 2023, de DOI: <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1128/mbio.01908-21>
- 75.** Carreño, J.M., Raskin, A., Singh, G., Tcheou, J., Kawabata, H., Gleason, C., et al. (2023, 15 de febrero). An inactivated NDV-HXP-S COVID-19 vaccine elicits a higher proportion of neutralizing antibodies in humans than mRNA vaccination. *Sci Transl Med*. 15(683). Recuperado el 11 de mayo de 2023, de DOI: [10.1126/scitranslmed.abo2847](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2847).
- 76.** Avimex. (2022, 17 de agosto). *Avances de la Fase Clínica II del proyecto vacunal Patria® (AVX/COVID-12)*. Recuperado el 12 de mayo de 2023, de <https://avimex.com.mx/noticias-y-eventos/45>
- 77.** Poland, G. (2019). Seguridad vacunal. *Vacunas (1-3)*. Barcelona, España: Elsevier. Recuperado el 09 de julio de 2022, de Google libros, [https://books.google.com.mx/books?id=ANqsDwAAQBAJ&pg=PA1&source=gbs\\_toc\\_r&cad=3#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.mx/books?id=ANqsDwAAQBAJ&pg=PA1&source=gbs_toc_r&cad=3#v=onepage&q&f=false)
- 78.** Richard, G. (2022, 13 de enero). Vaccine Liability in the Light of Covid-19: A Defense of Risk-Benefit, *Medical Law Review*, 30(2), 243–267. Recuperado el 10 de julio de 2022, de <https://doi.org/10.1093/medlaw/fwab053>

- 79.** International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (2012). *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) E2C(R2)*. 1-37. Recuperado el 17 de julio de 2022, de [https://database.ich.org/sites/default/files/E2C\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2C_R2_Guideline.pdf)
- 80.** Diario Oficial de la Federación. (2017). *NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Recuperado el 30 de junio de 2022, de [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0)
- 81.** Diario Oficial de la Federación. (2020). *MODIFICACIÓN a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Recuperado el 30 de junio de 2022, de [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/642221/MODIFICACION\\_DE\\_LA\\_NOM\\_220\\_SSA1\\_2016.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/642221/MODIFICACION_DE_LA_NOM_220_SSA1_2016.pdf)
- 82.** Lanata De las Casas, C.F., Gotuzzo Herencia, E. (2020). Estrategias y situación actual de la carrera para el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37(3). Recuperado el 21 de agosto de 2022, de <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.6522>
- 83.** Organización Panamericana de la Salud. (s/f). *ESAVI: Herramienta electrónica de apoyo para la evaluación de causalidad*. Recuperado el 09 de julio de 2022, de <https://www.paho.org/es/temas/servicios-salud/esavi-herramienta-electronica-apoyo-para-evaluacion-causalidad>
- 84.** Mukhyaprana Prabhu, M., Palaian, S. & Ansari, M. (2022). Safety profile of COVID-19 vaccines, preventive strategies, and patient management. *Expert Review of Vaccines*, 21(8), 1087-1095. Recuperado el 10 de enero de 2023, de DOI: 10.1080/14760584.2022.2078311



- 85.** Rasi, V. y Rasi, G. (2023). Safety of COVID-19 vaccines. *European Journal of Internal Medicine*, 112, 15-16. Recuperado el 17 de mayo de 2023, de <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.04.009>.
- 86.** Gómez Marco, J.J., Álvarez Pasquín, M.J. y Martín Martín, S. (2021). Efectividad y seguridad de las vacunas para el SARS-CoV-2 actualmente disponibles. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 28(8), 442-451. Recuperado el 16 de julio de 2022, de <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.07.001>.
- 87.** European Medicines Agency. (2023). *Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen)*. Recuperado el 04 de marzo de 2023, de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>
- 88.** Yegorov, S., Kadyrova, I., Negmetzhanov, B., Kolesnikova, Y., Kolesnichenko, S., Korshukov, I., et. al. (2022). Sputnik- V reactogenicity and immunogenicity in the blood and mucosa: a prospective cohort study. *Nature Sci Rep*, 12(13207), 1-12. Recuperado de <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17514-3>
- 89.** Organización Mundial de la Salud. (2022, 19 de mayo). *Interim recommendations for use of the CanSinoBIO Ad5-nCoV-S [recombinant] vaccine (Convidecia™) against COVID-19*. Recuperado el 09 de diciembre de 2022, de [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/354409/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-Ad5-nCoV-S-2022.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/354409/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-Ad5-nCoV-S-2022.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- 90.** Ministerio de Salud de Chile. (2021). *Ficha Vacuna contra SARS-CoV-2 Vacuna Coronavac Laboratorio SINOVAC LIFE SCIENCE®*. Recuperado el 09 de diciembre de 2022, de <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/01/Ficha-vacuna-Sinovac-Life-Science.pdf>

91. Yanjun, Z., Gang, Z., Hongxing, P., Changgui, L., Yaling, H., Kai Ch., et. al. (2020). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*, 21, 181–92. Recuperado el 24 de abril de 2023, de [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)
92. Secretaria de Salud. (s/f). *Eventos adversos*. Recuperado el 06 de marzo de 2023, de <https://vacunacovid.gob.mx/eventos-adversos/>
93. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2021, 21 de octubre). *Los pacientes/consumidores y profesionales de la salud cuentan con diversos medios para notificar SRAM/ESAVI*. Recuperado el 06 de marzo de 2023, de <https://www.gob.mx/cofepris>
94. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (s/f). *Instructivo de uso de e-Reporting Vacunas Notificación de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) (malestares ocasionados tras la vacunación) por parte de pacientes/consumidores y profesionales de la salud*. Recuperado el 06 de marzo de 2023, de [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/677691/Instructivo\\_e-Reporting\\_VACUNAS\\_13-09-2021.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/677691/Instructivo_e-Reporting_VACUNAS_13-09-2021.pdf)
95. García-Azorín, D., Lázaro, E., Ezpeleta, D., Lecumberri, R., De la Cámara, R., Castellanos, M., et. al. (2022, 11 de junio). Síndrome de trombosis con trombocitopenia asociado a vacunas de adenovirus frente a la COVID-19: Epidemiología y presentación clínica de la serie española. *Neurología*, 1-12. Recuperado el 09 de marzo de 2023, de <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.04.010>.
96. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. (2020). Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review,

meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol.*, 35(12), 1123-1138. Recuperado el 08 de abril de 2023, de doi: 10.1007/s10654-020-00698-1

97. Marabotti, C. (2022). Efficacy and effectiveness of covid-19 vaccine - absolute vs. relative risk reduction. *Expert Review of Vaccines*, 21(7), 873-875. Recuperado el 30 de junio de 2022, de <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1080/14760584.2022.2067531>
98. Celentano, D.D. y Moyses S. (2019). Gordis. Epidemiología: Capítulo 12. Estimación del Riesgo: ¿existe una asociación). *Elsevier Health Sciences*. Recuperado el 12 de marzo de 2023, de Google libros <https://books.google.com.mx/books?id=38nSDwAAQBAJ&pg=PA240&dq=definici%C3%B3n+de+riesgo+absoluto+epidemiologia&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwjs5fO3wNf9AhVIJUQIHWM1B58Q6AF6BAgHEAI#v=onepage&q=definici%C3%B3n%20de%20riesgo%20absoluto%20epidemiologia&f=false>
99. Brown, R. B. (2022). Relative risk reduction: Misinformative measure in clinical trials and COVID-19 vaccine efficacy. *Dialogues in Health*, 1(100074). Recuperado el 04 de abril de 2023, de <https://doi.org/10.1016/j.dialog.2022.100074>
100. Comisión Europea. (s(f). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Comirnaty. Recuperado el 12 de marzo de 2023, de [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211126154181/anx\\_154181\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211126154181/anx_154181_es.pdf)
101. Álvarez Cáceres, R. (2007). Estadística aplicada a las ciencias de la salud. Ediciones Díaz de Santos., pág. 109. Recuperado el 12 de marzo de 2023, de Google libros <https://books.google.com.mx/books?id=V2ZosgPYI0kC&pg=PA109&dq=reduccion+de+riesgo+relativo+y+absoluto&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwj4rcnsotf9AhUUE0QIHZoQBNIQ6AF6BAgCEAI#v=onepage&q=reduccion%20de%20riesgo%20relativo%20y%20absoluto&f=false>

- 102.** Abaira, V. (2000). Medidas del efecto de un tratamiento (I): reducción absoluta del riesgo, reducción relativa del riesgo y riesgo relativo. *SEMERGEN*, 26(11), 535-536. Recuperado el 12 de marzo de 2023, de <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359300736550>
- 103.** Palmeiro-Silva, Y.K., Weinstein-Oppenheimer, C., Henríquez-Roldán, C.F., Bangdiwala, S.I. (2021). Alfabetización estadística y comunicación de riesgo para la vacunación contra la COVID-19: una revisión de alcance. *Rev Panam Salud Pública*, 45(e108). Recuperado el 30 de junio de 2022, de <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.108>
- 104.** Organización Mundial de la Salud. (2021, 14 de julio). *Eficacia teórica, eficacia real y protección de las vacunas*. Recuperado el 30 de junio de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>
- 105.** Jassir Acosta, M. P., y Gómez-Restrepo, C. (2021). Número necesario a tratar y número necesario para producir daño: su importancia. *Universitas Medica*, 62(2). Recuperado el 11 de abril de 2023, de <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-2.nnnt>
- 106.** Peiró, Salvador. (2021, 07 de marzo). No hay vacunas de primera y de segunda contra COVID-19. *The Conversation*. Recuperado el 12 de marzo de 2023, de <https://theconversation.com/no-hay-vacunas-de-primera-y-de-segunda-contra-covid-19-156635>
- 107.** Graña, C., Ghosn, L., Evrenoglou, T., Jarde, A., Minozzi, S., Bergman, H., et.al. (2022, 07 de diciembre). Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No.12. Art. No. CD015477. Recuperado el 11 de marzo de 2023, de DOI: 10.1002/14651858.CD015477.

- 108.** Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC. (2023). *Los beneficios de la vacunación superan los riesgos*. Recuperado el 29 de marzo de 2023, de <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html>
- 109.** Organización Panamericana de la Salud. (2022, 26 de septiembre). *Preguntas frecuentes: Vacunas contra la COVID-19*. Recuperado el 09 de marzo de 2023, de <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19/preguntas-frecuentes-vacunas-contra-covid-19>
- 110.** Nuwarda, R.F., Ramzan, I., Weekes, L., Kayser, V. (2022). Vaccine Hesitancy: Contemporary Issues and Historical Background. *Vaccines (Basel)*, 10(10), 1595. Recuperado el 07 de mayo de 2023, de DOI: 10.3390/vaccines10101595
- 111.** Organización de las Naciones Unidas. (2020, 07 de diciembre). *La vacuna contra el COVID-19 no debe ser obligatoria, dice la OMS*. Recuperado el 17 de abril de 2023, de <https://news.un.org/es/story/2020/12/1485182>
- 112.** Gobierno de México. *Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos*. Recuperado el 17 de abril de 2023, de <https://www.gob.mx/indesol/documentos/constitucion-politica-de-los-estados-unidos-mexicanos-97187>
- 113.** Diario. Oficial de la Federación (s/f). Ley General de Salud). Recuperado el 18 de abril de 2023, de <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Documentos/Federal/pdf/wo11037.pdf>
- 114.** Organización Mundial de la Salud. (s/f). *Diez cuestiones de salud que la OMS abordará este año*. Recuperado el 02 de julio de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>

- 115.** Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC. *Mitos y datos sobre las vacunas contra el COVID-19*. Recuperado el 13 de abril de 2023, de <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/facts.html>
- 116.** Zarocostas, J. (2020). How to fight an infodemic. *The Lancet*, 395(10225), 676. Recuperado el 13 de abril de 2023, de DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30461-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30461-X)
- 117.** Organización Mundial de la Salud. (2022). Alocución del Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS, en la 75.ª Asamblea Mundial de la Salud-22 de mayo de 2023. Recuperado el 13 de abril de 2023, de <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-address-at-the-75th-world-health-assembly---22-may-2022>
- 118.** Secretaria de Salud. (2021). *Política Nacional Rectora de Vacunación contra el SARS-CoV-2 para la prevención de la COVID-19 en México. Documento rector*. Recuperado el 16 de marzo de 2023, de [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/04/28Abr2021\\_13h00\\_PNVx\\_COVID\\_19.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/04/28Abr2021_13h00_PNVx_COVID_19.pdf)