

VACUNAS COVID: DESAFÍO Y SOLUCIÓN ANTE LA PANDEMIA DEL SIGLO XXI

POR LA ACADÉMICA DE NÚMERO
ILMA. SRA. D^a. TRÁNSITO SALVADOR GÓMEZ
DISCURSO LEÍDO EN LA SOLEMNE APERTURA DEL CURSO
DE LA ACADEMIA DE FARMACIA «REINO DE ARAGÓN»
EL DÍA 14 DE FEBRERO DE 2023

PRECEDIDO DE LA MEMORIA REGLAMENTARIA
DEL SECRETARIO Y ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS
COMPRENDIENDO LOS TRABAJOS DE LA CORPORACIÓN
DURANTE EL AÑO 2022



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2023

VACUNAS COVID: DESAFÍO Y SOLUCIÓN ANTE LA PANDEMIA DEL SIGLO XXI

POR LA ACADÉMICA DE NÚMERO

ILMA. SRA. D^a. TRÁNSITO SALVADOR GÓMEZ

DISCURSO LEÍDO EN LA SOLEMNE APERTURA DEL CURSO
DE LA ACADEMIA DE FARMACIA «REINO DE ARAGÓN»
EL DÍA 14 DE FEBRERO DE 2023

PRECEDIDO DE LA MEMORIA REGLAMENTARIA
DEL SECRETARIO Y ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS

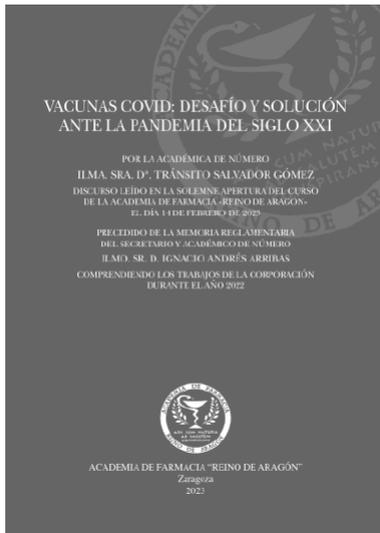
COMPRENDIENDO LOS TRABAJOS DE LA CORPORACIÓN
DURANTE EL AÑO 2022



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2023



Edita:

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z. 361-2023

Sumario

<i>Composición de la Academia</i>	
<i>Relación de académicos.....</i>	5
<i>Memoria reglamentaria del curso 2022</i>	
Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas	9
<i>Discurso de inauguración</i>	
Ilma. Sra. D ^a . Tránsito Salvador Gómez.....	13
VACUNAS COVID: DESAFÍO Y SOLUCIÓN	
ANTE LA PANDEMIA DEL SIGLO XXI	
Introducción	17
El virus	22
Origen y evolución del SARS-CoV-2 en humanos.....	25
Epidemiología.....	27
La enfermedad.....	28
Respuesta inmune frente a coronavirus.....	31
Tratamiento.....	32
Las vacunas.....	35
Plataformas de tecnologías de vacunas.....	39
Avances en la investigación clínica sobre vacunas mRNA.....	41
Vacunas aprobadas y administradas en la Comunidad Autónoma de Aragón para Covid-19	47
Desafíos del mundo real para las vacunas contra el SARS-CoV-2	55
Conclusiones	59
Bibliografía.....	61

Composición de la Academia
Relación de académicos

y

Memoria reglamentaria
del curso 2022

Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas
Secretario de la Academia

ACADÉMICOS FUNDADORES

Excmo. Sr. D. Manuel José López Pérez.

Ilmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.

Ilmo. Sr. D. Ancisclo Pérez Martos.

JUNTA DIRECTIVA:

Presidente: Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.

Vicepresidente: Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García.

Secretario: Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas.

Vicesecretario: Ilmo. Sr. D. Pedro Roncalés Rabinal.

Tesorera: Ilma. Sra. Doña M^a del Tránsito Salvador Gómez.

Vicetesorero: Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya.

Residencia:

Ayda. Tenor Fleta, 57 C. 1^a Planta.

50008-ZARAGOZA.

Teléfono 976481414, Fax: 976 481418.

E-mail: afra@academiadefarmaciadearagon.es

Página web: www.academiadefarmaciadearagon.es

Académicos de Número

Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.

Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya.

Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas.

Ilmo. Sr. D. Pedro Roncalés Rabinal.

Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García.

Ilmo. Sr. D. Fausto García Hegardt.

Ilma. Sra. Doña Carmen Torres Manrique.

Excma. Sra. Doña María del Carmen Francés Causapé.

Ilma. Sra. Doña María del Tránsito Salvador Gómez.

Ilmo. Sr. D. Manuel Gómez Barrera.

Ilma. Sra. Doña María Reyes Abad Sazatornil.

Ilma. Sra. Doña María Luisa Bernal Ruiz.

Ilmo. Sr. D. Daniel Tabuenca Navarro.

Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Mayo Martínez.

Ilma. Sra. Doña Esperanza Torija Isasa.

Ilma. Sra. Doña Amelia Martí del Moral.

Ilma. Sra. Doña Cristina Seral García.

Académico de Número Emérito

Ilmo. Sr. D. Acisclo Pérez Martos.

Académicos Correspondientes

Dra. Doña Ángela Idoipe Tomás.

Dra. Doña Herminia Navarro Aznárez.

Dra. Doña Daría Bermejo Ramos.
Dra. Doña Francisca Muñoz Espílez.
Dr. D. Diego Marro Ramón.
Dr. D. Benito del Castillo García.
Dr. D. Alberto Herreros de Tejada y López Coterilla.
Dra. Doña María Ángeles Sanz García.
Dr. D. Vicente Vilas Sánchez.
Dr. D. Oriol Valls Planells.
Dr. D. José María de Jaime Lorén.
Dr. D. José María Ventura Ferrero.
Dr. D. Víctor López Ramos.
Dra. Doña Mercedes Aza Salcedo.
Dra. Doña Noelí Muñoz Giménez.
Dr. Agustín García Asuero.
Dr. Carlos Martín Montañés.
Dra. Mar Gimeno Frontera.

Académica Correspondiente Electa

Dra. Lorena Fuentes Broto.

Académico de Honor Electo.

Dr. José María Ordovás Muñoz.

Medallas de Oro de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón»

D. Ramón Blasco Nogués.
D. Juan Carlos Gimeno Barranco.
D. Ramón Jordán Alva.
Dña. Raquel García Fuentes.

Excelentísimo señor Presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón»
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,
Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores académicos,
Señoras y Señores, queridos amigos:

El día 15 de febrero de 2022, nos encontrábamos reunidos por tercer año consecutivo en la sede del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la provincia de Zaragoza, que también es sede de la Academia y nuestro principal valedor para celebrar la Sesión Inaugural del curso 2022 de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón». El acto fue presidido por el Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.

De nuevo nos encontramos reunidos para la solemne inauguración del curso académico del año 2023. Como síntoma de normalidad el acto lo celebramos de nuevo en la Iglesia del Hospital Real de Nuestra Señora de Gracia, presididos por este gran retablo «Salud de los enfermos» (Salus infirmorum), realizado por el pintor aragonés José Luzán, maestro de los hermanos Bayeu y de Francisco de Goya. Alegoría con un título que define perfectamente la finalidad de la profesión de farmacéutico y en general de las profesiones sanitarias ante el que comenzamos el acto de inauguración de este nuevo curso académico de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón»

A continuación, como Secretario de esta Academia, paso a resumir las actividades científicas y representativas celebradas durante el curso 2022, intentando cumplir con los objetivos fundacionales de la Academia.

Ante todo es necesario destacar que esta Academia de Farmacia sigue creciendo y en el presente año se han incorporado a la misma como Académica de Número la Ilma. Sra. Dña. Cristina Seral García y como Académico Correspondiente el Excmo. Sr. D. Agustín García Asuero. En la Junta General del 24 de enero se nombraron como Académicos Correspondientes al Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañés y a la Dra. Mar Gimeno Frontera. Reciban nuestra cordial bienvenida y más efusiva enhorabuena.

Las actividades científicas realizadas en el año que ha vencido se iniciaron el 22 de febrero de 2022 con la inauguración del nuevo curso de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón». El acto se inició con la lectura de la Memoria Reglamentaria del año 2021, realizada por el Secretario de la Academia, Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas. El discurso Inaugural fue a cargo de la catedrática Esperanza To-

rija Isasi que impartió la conferencia sobre: **“Alimentos, medicamentos y venenos: trilogía farmacéutica. Algunos alimentos con protagonismo histórico”**. El acto fue clausurado por el Excmo. Sr. Presidente de la Academia «Reino de Aragón» D. Santiago Andrés Magallón. La inauguración se realizó de forma semipresencial en el salón de actos del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza, transmitiéndose en forma telemática con los medios informáticos del propio Colegio.

El 31 de mayo, tuvo lugar una conferencia del investigador y Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañés en la Academia de Farmacia Reino de Aragón. El acto se llevó a cabo de forma *on line* y presencial. **“MTBVAC, una nueva vacuna contra la tuberculosis que inicia los estudios de eficacia, 100 años después de BCG”**.

El 27 de septiembre el Excmo. Sr. D. Agustín García Asuero Académico de Número electo de la Real Academia Nacional de Farmacia, y miembro de distintas Academias españolas e iberoamericanas. Ha sido decano de la Facultad de Farmacia y vicerrector de la Universidad de Sevilla. Disertó sobre **“El largo camino hacia la Federación Internacional de Farmacia (FIP): los Congresos Internacionales”**.

25 de octubre. La Academia de Farmacia “Reino de Aragón” presidió la Solemne Apertura del Curso 2022-2023 de las Academias de Aragón. El acto tuvo lugar en el Salón de Actos del Paraninfo de la Universidad de Zaragoza (en plaza de Basilio Paraíso de esta ciudad), bajo la presidencia del Rector Magnífico, Excmo. Sr. D. José Antonio Mayoral Murillo, y en el que pronunció la preceptiva conferencia la Académica de Número Ilma Sra. Dña Carmen Torres Manrique con el título: **“La resistencia a los antibióticos desde un enfoque One Health”**.

El 29 de noviembre La farmacéutica Cristina Seral García, nueva académica numeraria de la Academia de Farmacia Reino de Aragón. El acto se celebró en la sede del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. La nueva académica leyó el discurso de ingreso centrado en **«La lucha contra las resistencias bacterianas desde el Laboratorio de Microbiología Clínica»**. La catedrática de Microbiología de la Universidad de la Rioja, Carmen Torres Manrique, fue la encargada de realizar el discurso de contestación. El acto se celebró en la sede del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.

El 21 diciembre 2022, la farmacéutica Mar Gimeno Frontera, vicepresidenta de planificación de Laboratorios Teva, fue la encargada de clausurar el curso con una ponencia de plena actualidad **“Impacto global en la disponibilidad de medicamentos: COVID 19 y guerra”**. La conferencia se celebró en la sede de la Real Academia de Medicina y contó con la colaboración del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza y la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

Queremos también destacar los actos y reconocimientos que han recibido tanto esta Academia como integrantes de ella a lo largo de este año que ha concluido.

El 25 de julio el Presidente de la Academia asistió a la develación del busto réplica de Frank Norton de la escultura en bronce de Santiago Ramón y Cajal modelada por el escultor Ángel Bayod Usón en el año 1933 en el comienzo de la renombrada Gran Vía de Ramón y Cajal.

El 28 de septiembre invitación cursada a esta Academia por el General Santiago Alfonso Ibarreta Ruiz General Jefe de la Base Aérea de Zaragoza se efectuó visita guiada a la Base Aérea de Zaragoza.

El 18 de octubre de 2022 la Junta de Gobierno de la Real Academia Nacional de Farmacia, informa del acuerdo de nombramiento como Académico Correspondiente Institucional electo, de dicha Real Academia al Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.

El 22 de noviembre. el Sr. Presidente Excmo Sr D. Santiago Andrés Magallón asistió a la Reunión de Presidentes de la Asociación Iberoamericana de Academias de Farmacia, organizada por la Real Academia Nacional de Farmacia.

El 28 de Noviembre. El Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, D. Antonio Doadrio, como academia organizadora del X Encuentro de la Asociación Iberoamericana de Academias de Farmacia notifica a la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” la elección de una ponencia que será defendida por la Académica Dra. María Luisa Bernal Ruiz. El Encuentro se celebrará en Madrid en el mes de junio del año 2023.

El día 29 de noviembre en Junta General de la Academia celebrada en la sala de juntas del Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza es reelegido como presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” al Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón. Asimismo se confirma la continuidad de la Junta de Gobierno de la misma.

Por último en el presente año el Presidente de la Academia ha asistido a la inauguración de los cursos académicos de la Real Academia de Farmacia de Cataluña el 12 de enero y de la Real Academia de Medicina de Zaragoza el 19 del mismo mes.

A lo largo de este año distintos medios de comunicación y entidades científicas han pedido información científica o se han hecho eco de los actos de la Academia sobre distintos aspectos relacionados con la Farmacia. Cabe destacar las referencias a la conferencia de la Académica Ilma. Carmen Torres Manrique en la Solemne Sesión de Apertura del Curso de las Academias de Aragón, resaltando el artículo del Excmo. Sr. D. Domingo Buesa (Presidente de la Real Academia de Bellas Artes de San Luis de Zaragoza) en el Periódico de Aragón.

Por último y como despedida, lo expuesto demuestra que, a pesar de la necesaria disminución de actividades durante el año que ha concluido y que se han impuesto por la situación de normalización, la Academia no ha renunciado a desarrollar sus funciones, intentando cumplir el mandato de colaborar en el progreso, desarrollo y aplicación de las ciencias farmacéuticas y en general de las ciencias de la salud.

Con estos ilusionantes pensamientos quiero mostrar mi deseo de volvernos a ver en las actividades del presente curso y por supuesto mí más sincero agradecimiento por la atención que han dispensado en la lectura de esta memoria.

He dicho.

Discurso de inauguración

Ilma. Sra. D^a. Tránsito Salvador Gómez

Académica de número

Excmo. Sr. Presidente,
Autoridades,
Ilmos. Sres/as Académicos de Número,
Muy Ilustres Sres/as Académicos Correspondientes,
Sras y Sres:

Es para mí un honor cumplir con el mandato de la Junta de Gobierno de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” al objeto de ocuparme del Discurso de la Sesión Inaugural de este año, lo que a su vez me imprime una gran responsabilidad por el hecho en sí y por el tema elegido: “Vacunas Covid: desafío y solución ante la pandemia del siglo 21”.

En un contexto de pandemia, donde la secuencia de hechos fatales se sucedían sin muchas soluciones efectivas, la esperanza vino de la “mano” de las vacunas, siendo una realidad en pocos meses tras la comercialización de la primera vacuna a finales de 2020.

Las vacunas han supuesto un cambio drástico en el manejo de la enfermedad, y por eso, este discurso pretende ser un reconocimiento escrito a este hito, y una puesta en valor a la labor e implicación del Servicio (S^o) de Farmacia del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” al que pertenezco.

Desde finales del año 2020 hasta la actualidad, el S^o de Farmacia ha contribuido (junto con otros actores también importantes) a que las vacunas Covid-19 lleguen a los rincones más lejanos de la Comunidad Autónoma de Aragón, garantizando la entrega en el momento adecuado, en las condiciones de conservación necesarias, acondicionadas y perfectamente identificadas, con el fin de minimizar cualquier error en la dispensación y administración de las vacunas a los pacientes.

En este contexto quiero destacar la profesionalidad y dedicación de D. Jesús Olano (Director Centro de Gestión Integrada de Proyectos Corporativos del Servicio Aragonés de Salud), pieza imprescindible en la gestión de la vacuna en la Comunidad Autónoma, y quien confió desde el principio en el servicio para esta labor de tanta responsabilidad.

Por último, destacar la labor de equipo de todos los profesionales del Servicio de Farmacia en su conjunto, y de manera particular a mis compañeras Mercedes Gimeno y Paula Gómez, la Supervisora Virginia Expósito y la Jefa de Administrativos Pilar Arrabal, que en los primeros momentos de la puesta en marcha del circuito de

vacunas, pusieron a disposición de esta tarea una total implicación, profesionalidad y buen hacer, que hoy ha dado sus frutos en una tarea consolidada e integrada con éxito en el S^o de Farmacia.

Paso a continuación a exponer mi discurso, en el que espero haber recogido de una forma clara y comprensible los aspectos más importantes y destacados de esta gran aportación a la terapéutica, como son las vacunas para la prevención y control de la Covid-19.

INTRODUCCION

En diciembre de 2019, varios pacientes fueron ingresados en hospitales de la ciudad china de Wuhan, una de las más grandes del país, por la aparición repentina de una neumonía de etiología desconocida, relacionada con un mercado de mariscos^{1,2}, Figura 1.

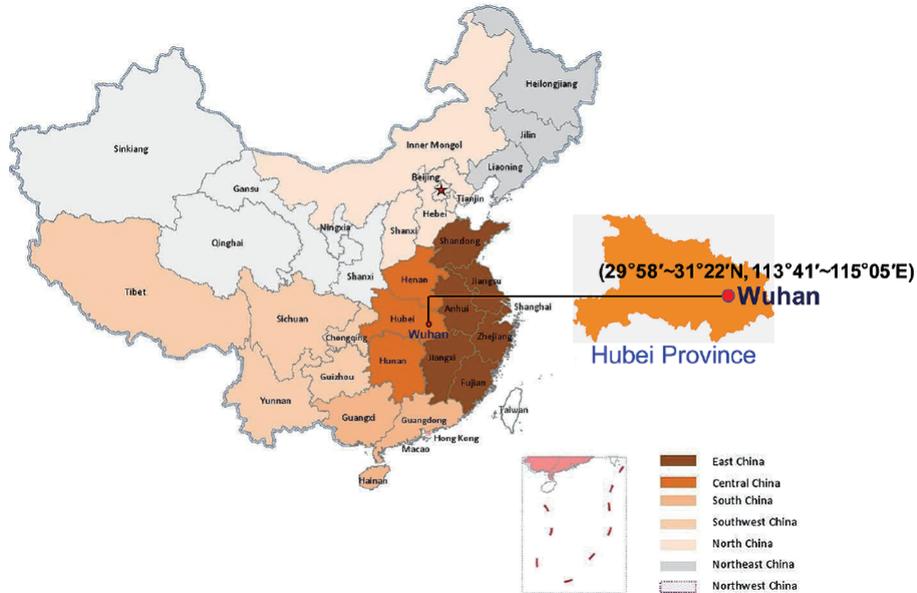


Figura 1. Geographic location of Wuhan, Hubei Province in China. Hubei Province is located in the central area of China, and the provincial capital is Wuhan. (Reproducida con permiso, ref. 3)

Según un documento publicado por la OMS (Organización Mundial de la Salud), hasta el 3 de enero de 2020 se habían notificado 44 pacientes afectados por dicha neumonía, de los cuales 11 estaban gravemente enfermos. El 8 de enero de 2020, la secuenciación genética demostró un nuevo coronavirus (CoV) como el potencial organismo causal¹.

El 11 de febrero de 2020, la OMS anunció el nuevo nombre para la enfermedad causada por el SARS-CoV-2: enfermedad CoV (COVID-19)¹.

Este nuevo coronavirus empezó a circular entre los humanos, y era el causante de la COVID-19, cuyas características patogénicas y de transmisión hicieron que la OMS la declarara como una emergencia de salud pública de interés internacional, en enero de 2020. Y el 11 de marzo, dada la propagación y gravedad de la COVID-19, declaró que eran características propias de una pandemia, la primera causada por un coronavirus⁴.

Tan pronto como se publicó la secuencia completa del genoma del 'virus de Wuhan', se determinaron las estructuras de varias proteínas virales. En base al aná-

lisis filogenético y taxonómico del agente causal, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus designó al nuevo virus como “corona-virus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)”⁵.

A mediados de marzo, Europa tenía más casos que cualquier otra parte del mundo, y la COVID-19 se había extendido a más de 160 países. A finales de agosto de 2020, la región de las Américas de la OMS tenía la mayor carga de COVID-19 a nivel mundial, representando casi la mitad de todos los casos nuevos notificados en la última semana de agosto. Los Estados Unidos de América (EE. UU.) tuvieron el mayor número de casos en el mundo; sin embargo, se observó una disminución en los casos nuevos desde los picos anteriores en julio, de más de 70.000 casos por día a un promedio de 41.000 casos nuevos por día en agosto. Durante el mes de septiembre de 2020, se observó un aumento constante de nuevos casos y muertes en la Región del Mediterráneo Oriental, con el mayor número de casos nuevos notificados en Irak, Irán y Marruecos. La región de las Américas siguió siendo la región de la OMS más afectada, con EE. UU, Brasil, Argentina y Colombia informando el mayor número de casos nuevos en la última semana de septiembre.

En diciembre de 2020, la OMS declara la aparición de dos nuevas variantes del SARS-CoV-2, una por las autoridades del Reino Unido, denominadas VOC 202012/01 y otra detectada en Sudáfrica, denominada 501Y.V2¹.

Desde entonces, el virus se ha propagado muy rápidamente y, a partir del 17 de enero de 2021, ha infectado a más de 93 millones de personas, y se ha cobrado más de 2 millones de vidas. Aunque la tasa de mortalidad del SARS-CoV-2 parecía ser más baja que la del SARS-CoV y el MERS-CoV, en comparación, se transmitía mucho más rápida y ampliamente, lo que acabó derivando en una crisis financiera y de atención médica a nivel mundial¹. Tabla 1.

A partir del 9 de febrero de 2022, la COVID-19 se había extendido a 227 países y regiones de todo el mundo, causando más de 399 millones de casos confirmados y 5,75 millones de muertes. La pandemia de COVID-19 es un evento sin precedentes que ha causado un gran impacto en la salud humana y en el nivel de seguridad de la salud pública mundial^{6,7}.

Entre las múltiples infecciones del ser humano, las infecciones agudas del tracto respiratorio (IRA) son las enfermedades más comunes, que afectan a todas las personas, independientemente de su edad o sexo. Generalmente son causadas por microorganismos que incluyen una variedad de bacterias y virus, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, Influenza A o B (“la gripe”), virus respiratorio sincitial (RSV), parainfluenza, adenovirus, coronavirus, y otros. Sin embargo, en términos de capacidad de contagio y emergencias médicas, las mayores infecciones suelen estar asociadas con RSV, Influenza A o B y coronavirus, que han causado varias epidemias y pandemias a lo largo de la historia⁸.

Aún así, los virus de la corona y la influenza causan, sin duda, síntomas más graves. De hecho, algunos de los brotes de infecciones, tanto antiguas como actuales, más graves y prolongadas están asociadas con estos virus, que han afectado a gran parte de la población, pero especialmente a las personas mayores. Figura 2.

#	Country	Total Cases	Total Deaths	Total recovered
1	United States of America	24,439,427	406,162	14,970,252
2	India	10,610,883	152,869	10,265,706
3	Brazil	8,638,249	212,831	7,618,080
4	Russia	3,616,680	66,810	3,021,861
5	United Kingdom	3,515,796	93,469	8,492
6	France	3,023,661	71,792	219,354
7	Italy	2,414,166	83,681	1,806,932
8	Spain	2,412,318	54,637	150,376
9	Turkey	2,406,216	24,487	2,283,919
10	Germany	2,100,618	50,079	1,778,319
11	Colombia	1,956,979	49,792	1,786,170
12	Argentina	1,831,681	46,216	1,613,773
13	Mexico	1,688,944	144,371	1,264,780
14	Poland	1,457,755	34,561	1,215,732
15	South Africa	1,369,426	38,854	1,160,412
16	Iran	1,354,520	57,150	1,144,549
17	Ukraine	1,216,780	22,521	947,087
18	Peru	1,073,214	39,044	993,509
19	Indonesia	951,651	27,203	772,790
20	Netherlands	940,106	13,350	12,102

Tabla 1. Top countries affected by Covid-19*.
(Reproducida con permiso, ref. 1)

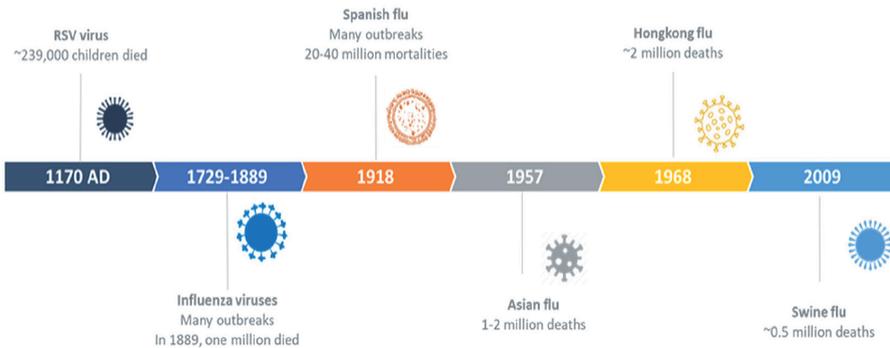


Figura 2. Pandemics caused by some of the respiratory tract-associated viruses and resulting mortalities. (Reproducida con permiso, ref. 2)

Por lo general, las pandemias pueden surgir cuando nuevas cepas de virus infectan a los humanos y promueven la transmisión de persona a persona, antes de que los humanos desarrollen una inmunidad apreciable para luchar contra dichas cepas.

La gripe española, una de las pandemias más devastadoras de la historia, ocurrió en 1918, y fue causada por una nueva cepa del virus de la influenza, a saber, H1N1, y se conoce como el “mayor holocausto médico de la historia”, terminó matando entre 20 y 40 millones de personas en tan solo 8 meses. La segunda ola, en otoño de 1918 fue la más mortífera. A diferencia de otras epidemias víricas, la gripe española había afectado mayoritariamente a individuos sanos, en el grupo de población más joven (de 18 a 40 años), posiblemente debido a la excesiva respuesta inmune en esas edades.

En ese período no se disponía de antibióticos y vacunas eficaces para tratar o prevenir tanto la gripe como las infecciones bacterianas secundarias. Por tanto, los esfuerzos para controlar los brotes se basaron en gran medida en intervenciones no farmacéuticas, como cuarentenas, cierre de escuelas, prohibición de reuniones públicas y prácticas de prevención de infecciones, como minimizar la propagación a través de la tos y los estornudos mediante el uso de mascarillas.

Se sabe que el coronavirus causa infecciones humanas desde la década de 1960; sin embargo, el potencial de este virus para causar epidemias mortales salió a la luz solo en las últimas dos décadas⁹.

La COVID-19 es el tercer gran brote de una enfermedad respiratoria relacionada con el coronavirus en los últimos veinte años². Tabla 2.

	HCoV-229E	HCoV-OC43	HCoV-NL63	HCoV-HKU1	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
<i>Incubation period</i>	<i>2-5 days</i>	<i>2-5 days</i>	<i>2-4 days</i>	<i>2-4 days</i>	<i>2-11 days</i>	<i>2-13 days</i>	<i>3-6 days</i>
<i>Clinical features</i>	Cough Coryza Dyspnea Fever Myalgia Headache Sore throat	Cough Coryza Fever Headache Sore throat Dyspnea Myalgia Cyanosis	Coryza Cough Fever Dyspnea Myalgia Sore throat Headache Diarrhea Tachypnea Hypoxia	Fever Coryza Myalgia Cough	Fever Cough Dyspnea Diarrhea Malaise Myalgia Headache Rigors Respiratory distress	Fever Cough Dyspnea Diarrhea Pneumonia Acute Renal involvement	Fever Cough Fatigue Headache Dyspnea Diarrhea Headache Myalgia Pneumonia Acute respiratory distress Anosmia Ageusia Dyspnea Acute myocardial infarction
<i>Case fatality</i>	N/A	N/A	N/A	N/A	9.6%	34.4%	3.4%

Tabla 2. *Clinical features of Human Coronaviruses (HCoVs).* (Reproducida con permiso, ref. 1)

El brote de SARS se controló en julio de 2003 mediante cuarentenas efectivas, aislamiento de pacientes y restricciones en los viajes. A fines de 2003 y principios de

2004 se informaron cuatro casos esporádicos de SARS causados por aislamientos de SARS-CoV diferentes a los que predominaron en el brote de 2002-2003¹⁰⁻¹².

La epidemia más reciente de SARS ocurrió en Beijing y Anhui en China en abril de 2004, y se originó a partir de la contaminación del laboratorio. Desde entonces, no se ha informado ningún caso nuevo de SARS, posiblemente debido a la vigilancia continua a nivel mundial y a las prácticas de bioseguridad en el laboratorio, así como a la eutanasia o la cuarentena de animales que pueden haber estado expuestos al SARS-CoV. No obstante, los brotes de SARS parecen haber terminado en la actualidad¹³.

La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha alcanzado proporciones de pandemia, con más de 155 millones de casos confirmados y más de 3 millones de muertes en todo el mundo. Por ello, la comunidad científica está realizando esfuerzos sin precedentes para analizar este nuevo virus, conocer sus características biológicas, diagnosticar, tratar y prevenir la COVID-19¹⁴.

El cuadro clínico de esta infección es heterogéneo y mucho más complejo que el de una infección aguda. En este sentido, el 18 de diciembre de 2020 el *National Institute for Health and Care Excellence* publicó una guía donde definían las etapas de la enfermedad COVID-19¹⁵.

En esta guía se delimita la fase aguda de la infección desde el inicio de la misma hasta las 4 semanas de evolución. Se define como «COVID-19 sintomática continua» cuando los signos y síntomas de la enfermedad están presentes entre 4 y 12 semanas, y como «síndrome post-COVID-19» cuando los signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19 continúan durante más de 12 semanas, y no se explican mediante un diagnóstico alternativo.

Se desconoce por qué la recuperación completa, o de algún síntoma concreto, se prolonga en algunas personas. Las principales secuelas observadas en otros coronavirus (SARS, MERS) son de tipo respiratorio, osteomuscular y neuropsiquiátricas. En los pacientes con COVID-19 el ingreso en la UCI a causa de un síndrome de distrés respiratorio se asocia a discapacidad funcional a largo plazo, tanto a nivel pulmonar como extrapulmonar.

Existen datos muy diferentes en cuanto a prevalencia de la enfermedad: algunos estudios estiman que el 20% de los pacientes presentan síntomas a las 4 semanas y el 10% a las 12 semanas, y otros detectan hasta el 70% a los 4 meses del inicio de la COVID-19¹⁴.

Durante la primera oleada de la COVID-19, la incertidumbre sobre la enfermedad, su forma de contagio y su letalidad, sumada a la deficiencia de materiales de protección, generaron dudas sobre los límites del deber de asistencia en confrontación con la propia seguridad¹⁶.

El veloz desarrollo de las vacunas que, a menos de un año del descubrimiento del SARS-CoV-2 (el desarrollo de vacunas más rápido de la historia), fueron aprobadas en todo el territorio europeo, supuso tener que acortar los tiempos de comercialización de las mismas, situación que se solventó a través de un mecanismo excepcional llamado *rolling review*, que consiste en que las agencias evaluadoras de fármacos evalúan los datos conforme se van generando. Esta revisión continua es

una herramienta reguladora activada por la EMA para acelerar la evaluación de un medicamento prometedor durante una emergencia sanitaria, que acaba con la autorización de comercialización condicional de las vacunas cuando los reguladores necesitan aprobar un medicamento de forma rápida y segura al existir una necesidad urgente. Figura 3.



Figura 3. Proceso de evaluación y autorización de las vacunas Covid-19. (Tomada de Ref. 17)

La sensación de *ciencia hecha con prisas* en el desarrollo de la vacuna contra la COVID-19 pudo producir desconfianza pública tanto sobre la propia vacuna como sobre la ciencia en general, y ser motivo de algunas de las posturas más reticentes a la vacunación. Probablemente, una mayor transparencia y comunicación de las pruebas científicas que avalaban los motivos de la autorización provisional y de urgencia podría haber minimizado dicha desconfianza¹⁶.

EL VIRUS

Los coronavirus (CoVs) son un amplio grupo de virus ARN pertenecientes al orden Nidovirales (virus de ARN de sentido positivo no segmentados, envueltos) que alberga a las familias Arteriviridae, Mesoniviridae, Roniviridae y Coronaviridae. Esta última se divide en las subfamilias Torovirinae y Coronavirinae. La subfamilia Coronavirinae incluye los géneros Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. El género Betacoronavirus posee los subgéneros Embecovirus, Hibecovirus, Merbecovirus, Nobecovirus y Sarbecovirus. A este último pertenece el SARS-CoV-2. El acrónimo SARS-CoV-2 hace referencia al virus (por los términos en inglés “*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*”) responsable de la enfermedad denominada COVID-19 (“*coronavirus disease* 2019)^{4,18}. Figura 4.

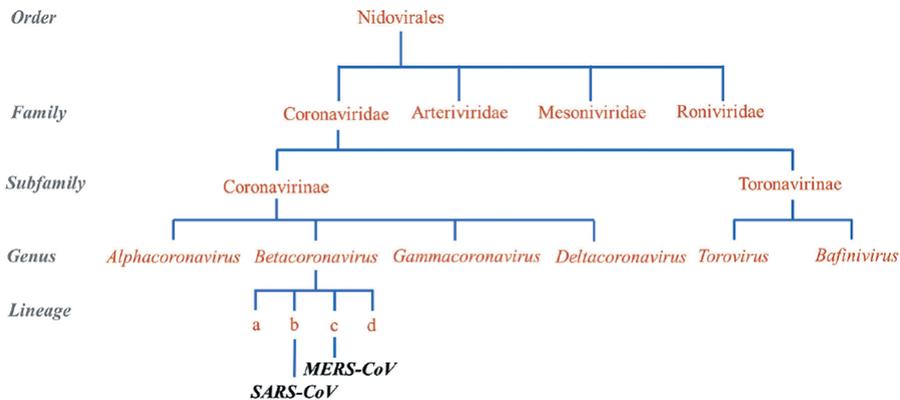


Figura 4. Classification scheme of coronaviruses. (Reproducida con permiso, ref. 2)

Los géneros de los tres CoV, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), son altamente patógenos y puede conducir a enfermedades respiratorias graves con desenlace fatal en los pacientes infectados^{4,19}.

El primer coronavirus letal SARS-CoV surgió en 2002 en la provincia de Guangdong, China. Durante el brote de 2002–2004, el SARS-CoV infectó a 8.098 personas y provocó 774 muertes asociadas al SARS (tasa de mortalidad de ~ 10 %) en 29 países antes de que desapareciera.

En 2012, MERS-CoV surgió en Arabia Saudita. Causó dos brotes en Corea del Sur en 2015 y en Arabia Saudita en 2018.

Y en diciembre de 2019 surgió en Wuhan, China, el nuevo tipo de coronavirus SARS-CoV-2¹⁹.

En comparación con el SARS-CoV y el MERS-CoV, el SARS-CoV-2 es altamente contagioso con un número reproductivo estimado de 2,2 (un caso existente de COVID-19 puede causar un promedio de 2,2 nuevas infecciones)²⁰.

Se trata de un virus con membrana que encierra un ARN positivo de una sola hélice, una proteína replicasa no estructural y proteínas estructurales: la proteína pico (S) “spike protein”, de envoltura (E), de membrana (M) y nucleocápside que liga el ARN (N). Las proteínas S, E, M forman la envoltura del CoV, mientras que la proteína N forma la cápside para empaquetar el ARN genómico^{6,18,19}. Figura 5.

La proteína S es superficial, con forma de hongo, se une a la célula del huésped mediando la entrada del virus. Está compuesta por las subunidades S1 (que favorece la adhesión) y S2 (responsable de la fusión a la membrana). El dominio receptor de unión “receptor binding domain” (RBD) es la fracción de la subunidad S1 que se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 “angiotensin-converting enzyme 2” (ACE2) de la célula hospedadora. SARS-CoV-2 emplea esta enzima y la serina-

proteasa TMPRSS2 para su penetración. De esta forma, la proteína S podría ser una diana en la inhibición del acceso celular del virus¹⁸.

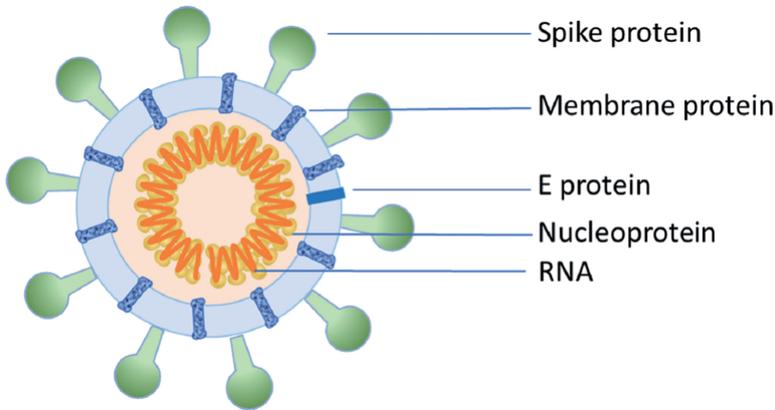


Figura 5. Typical scheme of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virion structure. (Reproducida con permiso, ref. 2)

Tras la entrada del virus en el citoplasma de la célula huésped, se produce la replicación, la transcripción y la traducción de las proteínas estructurales virales, incluidas las proteínas M, E y N, que se ensamblan en el virus y se liberan por exocitosis. La proteína S no se ensambla y dirige la fusión célula-célula entre las células infectadas, lo que lleva a la formación de grandes células multinucleadas que no son detectadas por los anticuerpos específicos del virus, lo que permite que el virus se propague dentro de un organismo infectado²¹.

El nuevo SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 como el SARS-CoV original para facilitar la entrada del virus en las células diana, lo que conduce a la regulación a la baja de estos receptores y al aumento de la producción de angiotensina-2 (AT2). Aproximadamente el 83% de los receptores ACE2 se expresan en la superficie luminal de las células epiteliales alveolares de tipo II, lo que las convierte en los principales reservorios de la invasión viral²².

Además, la disfunción multiorgánica observada en estos pacientes puede atribuirse a la amplia distribución de los receptores ACE2 en los tejidos extrapulmonares, incluidos el corazón, los riñones, el endotelio y el intestino.

La sobreactivación de las células T conduce a una mayor concentración de citocinas proinflamatorias liberadas por las células T CD4 y mayores cantidades de gránulos citotóxicos en las células CD8. Las células T contribuyen a la grave lesión inmunitaria del paciente¹.

De ahí que, entre todas las proteínas estructurales del SARS-CoV, la proteína S es el principal componente antigénico responsable de inducir respuestas inmunitarias del huésped, anticuerpos neutralizantes y/o inmunidad protectora contra la infección por el virus. Por lo tanto, la proteína S se ha seleccionado como un objetivo importante para el desarrollo de vacunas y antivirales⁶.

Los picos son los responsables de su típica apariencia similar a una corona solar, lo que le da el nombre de coronavirus. El número de copias de las proteínas de punta es 10 veces mayor que el virus de la influenza y es comparable al VIH. Las espigas pueden girar libremente a lo largo del tallo².

A diferencia de otras formas de coronavirus que exhibieron baja patogenicidad (mostraron síntomas respiratorios leves), el SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 han causado brotes graves de enfermedades con síntomas agudos y alta mortalidad. En particular, la infección intensa asociada con el SARS-CoV-2 se atribuye a la hiperactivación de las células T como lo revelan los hallazgos patológicos^{2,5,23}.

Los coronavirus son sensibles al calor y a los rayos ultravioleta, pero pueden almacenarse durante muchos años a una temperatura de -80 °C. Sin embargo, estos virus se pueden inactivar a 56 °C durante 30 minutos. Los desinfectantes que contienen cloro, ácido peracético y etanol al 75 % también pueden desactivar los coronavirus².

ORIGEN Y EVOLUCIÓN DEL SARS-COV-2 EN HUMANOS

El SARS-CoV-2 es un miembro de los coronavirus relacionados con el síndrome respiratorio agudo severo que pertenece al género betacoronavirus (subgénero: sarbecovirus). Este género también incluye las cepas estacionales HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 que causan el resfriado común, así como el SARS-CoV y el MERS-CoV.

El gran genoma de ARN monocatenario y la secuencia del genoma del SARS-CoV-2 sugiere una estrecha relación con los genomas del sarbecovirus RaTG13 y RmYN02 de los murciélagos. La gran similitud de los genomas de coronavirus de otros animales también indica la participación de huéspedes intermediarios en la evolución y la transmisión zoonótica del SARS-CoV-2 a los humanos²⁴.

Al ser un virus zoonótico, el coronavirus tiene la capacidad de transmitirse de animales a humanos y también entre humanos a través de aerosoles en el aire. Hasta el momento, se han identificado varios animales y aves como reservorios de este virus, incluidos camellos, cerdos, pavos, ratones, perros, murciélagos, gatos y otros. Sin embargo, entre estos animales, el murciélago es el portador más conocido de infecciones humanas². Figura 6.

Sin embargo, también en humanos, el SARS-CoV-2 continúa evolucionando, y con el tiempo han surgido nuevas variantes con mutaciones, principalmente ubicadas en la proteína de pico (S) expuesta en la superficie, con fuertes impactos en la efectividad de las vacunas. Si bien la mayoría de la variación del genoma del SARS-CoV-2 refleja mutaciones sinónimas o transitorias con un impacto biológico limitado, varias mutaciones, según la evidencia científica, ahora están asociadas con la adaptación humana y el escape inmunológico²⁵.

Para priorizar variantes con respecto a su relevancia para la salud pública, la OMS ha definido variantes de interés (VOI) y variantes de preocupación (VOC), Figura 7. A diferencia de los VOI con patrones de propagación localmente restringidos, los VOC demuestran una mayor transmisión, virulencia, patogenicidad o una susceptibilidad reducida a las medidas de salud pública, diagnósticos, vacunas

o tratamientos, y presentan un fenotipo de propagación dominante. Hasta la fecha, la OMS ha clasificado cuatro linajes como VOC, que incluyen Alpha (B.1.1.7.), Beta (B.1.351), Gamma (B.1.1.28.1) y Delta (B.1.617.2).

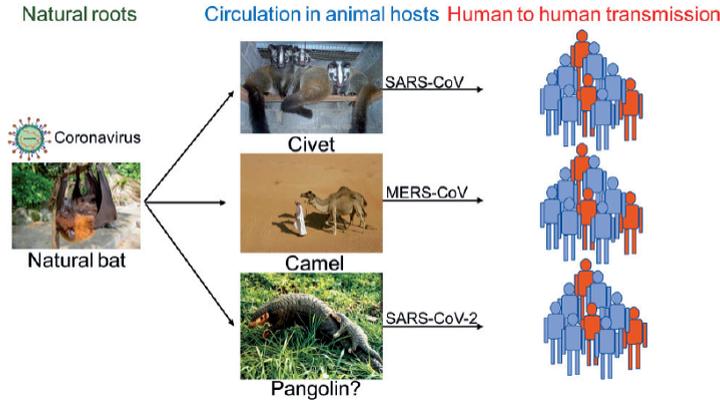


Figura 6. Ecology of emerging coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 are all bat origin coronaviruses, which cause human infections after circulation in animal hosts of civet, camel, and pangolin. (Reproducida con permiso, ref. 3)

Variant designated by WHO	Pango lineage	Earliest documented samples	NTD	Important S Protein mutations	RBD	Stalk	etc.	Immune evasion / Adaption	
Variant of concern									
Alpha	B.1.1.7	United Kingdom, Sep 2020	A697V, A144F, A45	N501Y, A670D	D614G, P681H	T716I, S982A, D1118F		NTD	RBD
Beta	B.1.351	South Africa, May 2020	D80A, D215G, A241I/243	K417N, E484K, N501Y	D614G	A701V		D253, L18, S13, R245, S247, Y144Y, I45, H69V/70	N439, L449, L452, N501, K417, F490, E484, S477
Gamma	P.1	Brazil, Nov 2020	L18F, T20N, P26S, D136Y, R190S	K417T, E484K, N501Y	D614G, H655Y	T1027L, V1176F			
Delta	B.1.617.2	India, Oct 2020	T19R, A167I/158	L452R, T478K	D614G, P681R	D650N			
Variant of Interest									
Eta	B.1.525	Multiple countries, Dec 2020	Q52R, A67V, A697V, I144V/145	E484K	D614G, Q677H	F689L			
Iota	B.1.526	USA, Nov 2020	T96I		D614G				
Kappa	B.1.617.1	India, Oct 2020	T96I	L452R, E484Q	D614G, P681R	Q1071H			
Lambda	C.37	Peru, Dec 2020	Q75V, T76I, A247/253	L452Q, F490S	D614G	F689L			
Mu	B.1.621	Colombia, Jan 2021	T96I, Y144S, Y145N	E484K, N501Y	D614G, P681H	D950N			
Alerted variants									
Epsilon	B.1.427/ B.1.429	USA, Mar 2020	S13I, W152C	L452R	D614G				
Zeta	P.2	Brazil, Apr 2020		E484K	D614G				
Theta	P.3	Philippines, Jan 2021		E484K, N501Y	D614G, P681H	H1101Y, E1092K, V1176F			
Unnamed	C.1.2	South Africa, May 2021	P.S., C136F, A142/146, R190S, D215G	Y499H, E484K, N501Y	D614G, H655Y, N679K	T716I, T859N			

Figura 7. Table of Variants characterized as Variant of concern (VOC), Variant of interest (VOI) or Alerted Variant by the World Health Organization (WHO). Left panel: shown is the Greek letter nomenclature as introduced by May 2021, the Pango nomenclature together with the date and location of the earliest documentation of a detected sample of the respective variant. Middle panel: List of the characterizing mutations based on their location in the N-terminal domain (NTD), receptor binding domain (RBD) or stalk region. Right panel: The crystal structure of the Spike protein trimer in closed conformation (PDB: 6ZGI) and an illustration of the mutated residues based on their location in the NTD, RBD or stalk region. Mutations that have been reported to confer immune escape are highlighted in orange. NTD zoom in: the NTD supersite, as described by McCallum et al., is highlighted in lighter green. (Reproducida con permiso, ref. 24)

Los determinantes para la clasificación VOC/VOI son las variaciones de aminoácidos (AA) en la proteína S, que facilita la unión al receptor celular enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y se expone como trímeros en la superficie viral.

Como entidad de unión al receptor y objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes (nAB), la proteína S desempeña un papel fundamental en la transmisibilidad, la infectividad y la inmunidad²⁴.

No hace falta decir que la COVID-19 se ha convertido en la crisis de salud pública más grave de nuestra generación y tiene un profundo impacto en la economía y la geopolítica mundial¹⁹.

EPIDEMIOLOGÍA

Dado que SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 no están bien adaptados para mantenerse en humanos, es probable que se propaguen a través de otros reservorios zoonóticos, con brotes ocasionales en la población humana susceptible².

Se cree que el origen del COVID-19 fue un mercado mayorista de mariscos en Wuhan, en el que también se venden diferentes tipos de animales salvajes, como serpientes, pájaros, murciélagos, conejos y ranas, etc. El análisis de secuencia de varias especies de coronavirus reveló que SARS-CoV-2 es un virus recombinante entre el coronavirus de murciélago y un coronavirus de origen desconocido, que se sospecha que es el pangolín²⁶.

Hay cientos de coronavirus, la mayoría de los cuales circulan entre cerdos, camellos, murciélagos, serpientes, pangolines y gatos. La mayoría de los coronavirus humanos no causan más que un resfriado común.

La cepa original de Wuhan SARS-CoV-2, la causa de la COVID-19, pudo ser transmitida por individuos asintomáticos, presintomáticos y sintomáticos, a través de una exposición cercana a gotitas infectadas y, en menor medida a aerosoles.

A esta primera cepa le siguieron múltiples variantes resultantes de la recombinación genética dentro de las células infectadas; entre ellos, la variante “Delta”, anteriormente denominada B.1.617.2, y la variante “Omicron”, anteriormente denominada B.1.1.529, recientemente extendidas por todo el mundo como resultado de su mayor transmisibilidad, y mayores tasas de transmisión presintomática y asintomática²⁷.

La rápida propagación de la enfermedad ha llevado a los funcionarios de salud pública y a los organismos gubernamentales a aplicar medidas sin precedentes, como restricciones de viaje, toques de queda a gran escala, aislamiento, cuarentena de las personas infectadas, etc².

La transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 ocurre principalmente por la proximidad a una persona infectada, debido a la exposición a la tos, el estornudo, las gotitas respiratorias o los aerosoles. Estos aerosoles pueden llegar a los pulmones por inhalación a través de las vías oral o nasal. Al igual que otras infecciones respiratorias como el SARS-CoV y el MERS-CoV, el SARS-CoV-2 se transmite a través

de gotitas de varios tamaños. *La transmisión de enfermedades por núcleos de gotitas* que contienen el virus (diámetro inferior a 5 micras) generalmente se conoce como *transmisión por el aire*. Estas gotitas permanecen en el aire durante tiempo y pueden transmitirse entre personas que se encuentran a una distancia de más de un metro. Sin embargo, el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de *gotitas respiratorias*. *La transmisión por gotitas* de SARS-CoV-2 ocurre cuando una persona está en contacto cercano de < 1 m con una persona que presenta síntomas respiratorios, como tos o estornudos. El individuo infectado puede potencialmente transmitir el virus a través de las gotitas infectadas de sus mucosas (boca y nariz), o conjuntiva (ojos). Aunque la transmisión a través de las mucosas es más común, la transmisión del virus a través de la conjuntiva es relativamente menos frecuente.

La Covid-19 no sólo ha demostrado ser una emergencia médica, sino que será considerada como una de las mayores tragedias humanas después de la Segunda Guerra Mundial².

La rápida propagación de infecciones a través de diversos medios, incluidos los portadores asintomáticos, ha transformado la enfermedad de la COVID-19 de una epidemia a una pandemia mundial en un corto período de tiempo. Se ha estimado que el número reproductivo básico (R0) puede oscilar entre 1,4 a 4, según revelan varios estudios²⁸.

LA ENFERMEDAD

En 2002, el mundo fue testigo de la primera enfermedad letal inducida por un coronavirus que se denominó síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Una década después, en 2012, se informó otro brote de infección por coronavirus en Arabia Saudita, que se conoció como síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV).

Después del brote de SARS-CoV y MERS-CoV, SARS-CoV-2 (COVID-19) es el tercer brote importante de coronavirus, que ha resultado ser el más mortal de todos ellos².

Las presentaciones clínicas de las infecciones por SARS-CoV-2 van desde cursos asintomáticos hasta fatales, y el riesgo de enfermar gravemente o morir en caso de infección aumenta significativamente con la edad. Las personas de 75 a 84 años, que están infectadas por el SARS-CoV-2, tienen un riesgo 8 veces mayor de ser hospitalizadas y un riesgo 140 veces mayor de morir que el grupo de referencia (18 a 29 años). Para personas ≥ 85 años, el riesgo es incluso 10 o 330 veces mayor. También las personas con enfermedades crónicas y autoinmunes, los pacientes con cáncer, los que tienen inmunosupresión, las personas con diabetes y los obesos tienen más riesgo²⁹.

El pulmón es un objetivo principal de la infección por SARS-CoV-2 y el período de incubación entre la exposición al virus y la aparición de los síntomas es de aproximadamente 4 ~ 5 días, aunque varía entre 2 y 14 días. La carga viral aumenta a medida que continúa la replicación del virus, hasta que comienza la respuesta inmune de la persona infectada. En la mayoría de los casos, la carga viral disminuye

como consecuencia de la respuesta inmunitaria y la persona infectada se recupera espontáneamente sin intervención terapéutica. Sin embargo, las personas con factores de alto riesgo pueden sufrir una COVID-19 grave y necesitar tratamiento intenso.

El tratamiento de pacientes con COVID-19 no se puede lograr con un solo medicamento porque se sabe que es una enfermedad bifásica (o multifásica), que necesita enfoques terapéuticos diferenciales. La primera fase de la COVID-19 es la fase de replicación viral, durante la cual los medicamentos que inhiben dicha replicación pueden ser útiles. La segunda fase es un proceso inflamatorio en el que la respuesta inmunitaria excesiva juega un papel principal en el daño del individuo infectado: por tanto, los medicamentos que reducen la respuesta inmunitaria excesiva pueden ser útiles³⁰.

La manifestación clínica de la COVID-19 puede variar desde enfermedades asintomáticas hasta enfermedades fulminantes graves que conducen a la muerte. Los síntomas leves son parecidos a los de la gripe, como fiebre y tos, pero en los casos de moderados a graves, la aparición de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) puede empeorar rápidamente y provocar el desarrollo de neumonía y disnea. La neumonía grave con SDRA progresa a deterioros clínico-patológicos, que incluyen el shock séptico y la insuficiencia orgánica multisistémica, que representan una alta morbilidad y mortalidad³¹.

Cuando el SARS-CoV-2 ingresa por primera vez al sistema respiratorio del huésped inicia la infección a través de la unión de la proteína espiga con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2).

El SARS-CoV-2 secuestra la maquinaria celular del huésped para la replicación del ARN viral y la producción de proteínas. La carga de SARS-CoV-2 generalmente alcanza su punto máximo con el inicio de los síntomas dentro de las primeras semanas de la infección. En el pico de la infección, un paciente puede portar de 109 a 1010 viriones. Es lo que se conoce como COVID agudo.

Aproximadamente el 25% de las personas inicialmente asintomáticas desarrollarían síntomas durante la etapa aguda de la enfermedad.

Unas tres semanas después de la detección inicial por RT-PCR, la carga viral se vuelve indetectable. Esto marca el final de la fase aguda de la COVID, pero también el comienzo de la etapa posterior a la fase aguda³¹.

La *COVID-19 en la fase aguda* generalmente dura hasta las 4 semanas desde la aparición de los síntomas. Si dura más, o si aparecen complicaciones tardías o a largo plazo, se habla de *COVID-19 posagudo*, que a su vez engloba a los pacientes con *COVID-19 persistente (long COVID)* y con *secuelas pos-COVID-19*³².

Los efectos subagudos y secuelas de la infección por SARS-CoV-2 reciben varios nombres: «COVID largo», «síndrome de COVID post-agudo», «condición post-COVID-19» y «COVID-19 de larga distancia».

En respuesta a la ausencia de una definición consensuada de COVID prolongado, la OMS ha elaborado una definición de caso clínico para el COVID prolongado. “La condición posterior a COVID-19 ocurre en personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 probable o confirmada, generalmente 3 meses desde el

inicio de COVID-19 con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse con otro diagnóstico».

El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés) definió el síndrome posterior a la COVID-19 como “signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con la COVID-19, continúan durante más de 12 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo”. Además, los síntomas que aparecen durante un período de tiempo de cuatro a doce semanas posteriores al inicio de la COVID-19 se consideran síntomas continuos de la COVID-19. No obstante, la terminología para la COVID prolongada evoluciona a medida que se acumula la evidencia clínica.

Los síntomas del COVID prolongado lo experimentarán entre el 31% y el 69% de los pacientes tras la recuperación inicial de la infección por SARS-CoV-2³³.

Un metanálisis reciente de 36 estudios identificó la fatiga, el deterioro cognitivo, el dolor articular, la ansiedad y la depresión como síntomas clínicos primarios de la COVID-19 prolongada³⁴.

La disnea prevalece en muchos de los pacientes que superan la COVID-19, junto con otros síntomas respiratorios, incluida la tos crónica y la reducción de la capacidad de ejercicio. Muchos pacientes con COVID prolongado también experimentan complicaciones cardiovasculares: la proteína espiga (proteína S) del SARS-CoV-2 se une al receptor de la ECA2 transmembrana de alvéolos, tejido miocárdico y vasos sanguíneos. El 89% de los pacientes con COVID prolongado recogen problemas cardíacos^{33,35}.

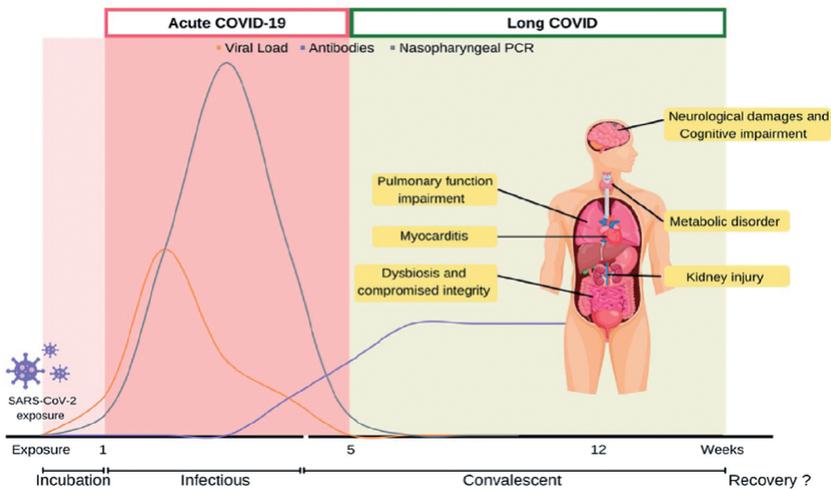


Figura 8. Disease course of Covid-19. Covid-19 disease course is depicted into multiple stages depending on viral counts and symptoms presented over time. Infected host undergoes acute-Covid-19 which lasts five weeks from symptoms onset, until competent virions become undetectable. Persistent symptoms and long-term complicati et alons beyond five weeks from Covid-19 infection is defined as long Covid.PCR: polymerase chain reaction; SARS-CoV-2: severe acute respiratory síndrome coronavirus 2. (Reproducida con permiso, ref. 33)

El COVID prolongado también puede afectar el sistema nervioso central (SNC). El SARS-CoV-2 puede penetrar a través de la barrera hematoencefálica. La neuroinflamación podría ser la responsable de las anomalías neuropsiquiátricas, que incluyen malestar crónico, fatiga, trastornos del sueño, ageusia y anosmia (pérdida del gusto y el olfato), TEPT, deterioro cognitivo e incluso accidente cerebrovascular. También se ha observado daño pancreático en la COVID prolongada consecuencia de una combinación de ataque viral directo y efecto indirecto de la inflamación sistémica³³. Figura 8.

Con respecto a la transmisión vertical, la COVID-19 materna tiene una baja probabilidad de transmisión al recién nacido³⁶.

Se ha detectado la presencia de ARN del SARS-CoV-2 en orina y heces, lo que implica la vía fecal-oral también en su transmisión; sin embargo, se considera que esta ruta tiene un papel menor, ya que los niveles del material genético viral que se encuentran en la orina y las heces son mucho más bajos que en los fluidos nasofaríngeos.

La diseminación viral por parte de personas asintomáticas es un factor importante para la transmisión continua y puede representar del 25 al 50% del total de nuevas infecciones.

La excreción viral puede comenzar 1 o 2 días antes de la aparición de los síntomas y se observa que los títulos virales en las secreciones respiratorias son más altos en las primeras etapas de la infección con una disminución rápida poco después¹.

RESPUESTA INMUNE FRENTE A CORONAVIRUS

Los principales antígenos del virus que exhiben capacidad neutralizante son el dominio N-terminal “*N-terminal domain*” (NTD) y el dominio receptor de unión “*receptor binding domain*” de S1 y S2 (RBD)¹⁸.

La infección por el SARS-CoV-2 se transmite principalmente por la inhalación de pequeñas gotas que contienen el virus a través de las vías respiratorias altas, donde comenzará a estimular al sistema inmune, progresará a las vías respiratorias bajas donde se replicará y podrá desencadenar una neumonía más o menos grave.

En las vías respiratorias todos los tipos celulares presentan en común el receptor ACE2. Aquí, la presencia de linfocitos T memoria y anticuerpos inducidos secretados por células B plasmáticas en esta fase inicial de la infección inicial por el SARS-CoV-2, son clave para una rápida eliminación del virus. A partir de aquí, toda esta respuesta global y coordinada de los distintos componentes celulares, moleculares y humorales del sistema inmune es capaz de resolver la infección, eliminar el virus y generar memoria antigénica celular.

Sin embargo, el SARS-CoV-2 es capaz de alterar o producir un comportamiento inadecuado del sistema inmune que puede determinar que la enfermedad curse de manera grave, crítica e incluso mortal. Esto ocurre cuando se producen una serie de alteraciones básicas en los principales componentes del sistema inmune, resaltando lo importante que son las decisiones iniciales del sistema inmune innato

para una correcta o inadecuada respuesta del sistema inmune adaptativo asociado al curso y desenlace de esta enfermedad³⁷.

TRATAMIENTO

Tras la primera oleada de la COVID-19 en marzo de 2020, se plantearon diversas estrategias para su contención. En España, como en muchos otros países, se realizó un confinamiento de varias semanas hasta casi negativizar la transmisión del SARS-CoV-2, y posteriormente se inició un rastreo exhaustivo de los contactos de personas positivas, susceptibles de contagiar¹⁶.

Sin embargo, estas medidas de comportamiento tienen efectos no deseados, como un impacto psicológico negativo, depresiones graves y consecuencias para la salud mental⁵.

Paralelamente se planteaban alternativas terapéuticas para los pacientes con COVID-19, que al ser una enfermedad bifásica (o multifásica) necesitaba diferentes enfoques terapéuticos³⁸.

El desarrollo de fármacos se ha llevado a cabo de diferentes maneras

1. Reutilización de fármacos: en general el desarrollo de fármacos requiere un período muy largo de investigación e inversión (normalmente más de 10 a 15 años), comienza con la investigación básica y continúa con los ensayos preclínicos (experimentos con animales) seguidos de los ensayos clínicos de fase 1, 2 y 3 (pruebas en humanos) antes de la aprobación por las agencias.

A pesar de estos esfuerzos, la probabilidad de éxito en el desarrollo de fármacos es muy baja (menos del 10%). Por lo tanto, este tipo de desarrollo de medicamentos tradicionales no era práctico en la actual pandemia de la COVID-19, ya que necesitábamos terapias lo más rápido posible. La reutilización de medicamentos era un enfoque rápido y eficaz para reposicionar medicamentos, que ya han sido aprobados para su uso en otras indicaciones. Una de las principales ventajas de la reutilización de medicamentos es que los medicamentos aprobados ya están bien documentados en términos de seguridad, farmacocinética, etc., porque han superado todos los pasos necesarios para la aprobación por las agencias de evaluación de fármacos.

Por lo tanto, si se demuestra la eficacia antiviral contra el SARS-CoV-2 *in vitro* o *in vivo*, los medicamentos pueden probarse directamente en ensayos clínicos de fase 2 o 3 sin pasar por ensayos clínicos preclínicos o de fase 1.

Desde el comienzo de la pandemia de COVID-19, numerosos laboratorios han realizado experimentos para la reutilización de fármacos. De los muchos candidatos a fármacos potenciales, el remdesivir, lopinavir/ritonavir y cloroquina (o hidroxicloroquina) han recibido la mayor atención y fueron objeto de una investigación intensiva al principio de la pandemia de COVID-19^{1,30}.

Remdesivir, es un análogo de nucleósido y se había desarrollado originalmente para el tratamiento de la infección por el virus del Ébola, pero también se estaba investigando como un posible fármaco MERS antes de la pandemia³⁹. Figura 9.

Lopinavir/ritonavir es un medicamento antiviral dirigido a la proteasa viral del VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y se usa para el tratamiento de pacientes con SIDA^{1,30}.

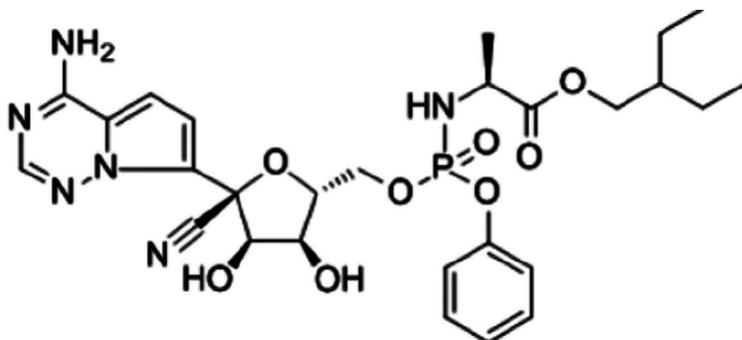


Figura 9. Estructura química del análogo de la adenosina remdesivir 1'-ciano-4-aza-7,9-dideazaadenosine (GS-5734). (Reproducida con permiso, ref. 40)

Por último, la cloroquina (o hidroxicloroquina, HCQ) se ha utilizado como medicamento contra la malaria. Inicialmente la cloroquina o la hidroxicloroquina tenían actividad antiviral contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, en el ensayo SOLIDARITY de la OMS, se descartó la HCQ porque no mostró ningún efecto definitivo sobre la mortalidad¹.

Se realizaron muchos ensayos clínicos globales para estos medicamentos y solo remdesivir fue aprobado por las agencias para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Otros, como la dexametasona, el tocilizumab y el baricitinib, se desarrollaron como medicamentos antiinflamatorios.

El tocilizumab, un agente anti-IL6R, ha sido ampliamente estudiado y utilizado.

El baricitinib, un fármaco antiinflamatorio que actúa mediante la inhibición selectiva de Janus kinase JAK 1 y 2, se asoció con una mejora en la oxigenación y una reducción en marcadores inflamatorios seleccionados en tres series de casos^{1,30}.

Después de varios ensayos clínicos a gran escala, se demostró la eficacia clínica de estos medicamentos y se aprobaron para pacientes con COVID-19 grave³⁰.

Otros medicamentos potenciales incluyen Sarilumab (anti-IL6R), Siltuximab (anti-IL6), Anakinra (anti-IL1)¹.

2. *Desarrollo de anticuerpos monoclonales:* los anticuerpos monoclonales se pueden desarrollar más rápidamente que los inhibidores de moléculas pequeñas y varios de ellos ya se han desarrollado y autorizado con éxito para su uso en pacientes con COVID-19 leve. Como fármacos antivirales, los anticuerpos monoclonales son eficaces para prevenir la progresión a una COVID-19 grave y reducir la mortalidad de los pacientes con COVID-19 leve.

Sin embargo, estos anticuerpos monoclonales tienen un alto precio, limitaciones en la producción a gran escala y vulnerabilidad a las variantes del virus.

El mecanismo antiviral de los anticuerpos monoclonales es bloquear la entrada del virus al neutralizar las partículas virales infecciosas. Dado que la neutralización depende de la interacción física entre los anticuerpos y la proteína viral, la aparición de variantes del virus podría debilitar la capacidad de neutralización de los anticuerpos monoclonales. Esto ha dado lugar a combinaciones de diferentes anticuerpos monoclonales o al desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos a una región más conservada de la proteína de pico viral¹. Tabla 3.

	Samlanitvimab	Samlanitvimab/Deseritab	Castivimab/Indecimab	Tixagevimab/Cilgavimab	Securitamab	ADMM020
Pre-exposure prophylaxis						
Company	Eli Lilly (Indiana, US)	Eli Lilly (Indiana, US)	Roche (Basel, Swiss)	AstraZeneca (Cambridge, UK)	GSK (London, UK)	Celgene Biosciences (Alachua, US)
Phase	Phase 3 (completed)	Phase 3 (enrollment not started)	Phase 3 (completed)	Phase 3 (completed)	Phase 2	Phase 1
Efficacy (Drug vs Placebo, as reported in published RCT)	Odds Ratio 0.47 (95% CI: 0.29-0.68) Absolute risk difference -0.6 (95% CI: -1.07 to -0.26) [17]	/	Odds Ratio 0.17 (95% CI: 0.06-0.33) Relative risk reduction %: 81.4 [14]	Relative Risk Reduction %: 82.8 (95% CI: 65.8 to 91.4) [11]	/	/
EMA Approved	No	No	Yes	No	No	No
FDA Approved	No	No	No	EUAA	No	No
Population	≥18 years, nursing home residents and staff with a high risk of SARS-CoV-2 exposure	/	≥12 years, ≥40 kg high risk of progression, not fully vaccinated or are inadequate immune response size - High risk of exposure	≥12 years, ≥40 Kg, severe allergy to vaccination or immunocompromised	Immunocompromised	Adults ≥18 years
Pharmacology	4200 mg	/	600 mg + 400 mg. Repeat dose every 4 weeks 300 mg + 300 mg	EUAA 300 mg + 300 mg EMA 150 mg + 150 mg	500 mg	/
Dosage Adjustment	/	/	not required	/	/	/
Method of administration	IV infusion	/	SC injection or IV infusion	IM injection	IV infusion	IM injection

Tabla 3. MoAbs tested for the pre- and postexposure prophylaxis of SARS-CoV-2 infection and COVID-19. (Reproducida con permiso, ref. 41)

Los anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 han sido autorizados por la agencia europea para la profilaxis primaria y secundaria en pacientes con alto riesgo de enfermedad grave por comorbilidad de fondo⁴¹.

A partir del 26 de enero del 2023, tixagevimab y cilgavimab no tiene autorización de uso de en EE.UU. porque parece poco probable que sea eficaz contra la mayoría de las variantes del SARS-CoV-2 en circulación.

3. *Terapia con plasma de pacientes convalecientes*: el plasma de pacientes convalecientes es una fuente de anticuerpos neutralizantes y el mecanismo de acción es muy similar al de los anticuerpos monoclonales. Sin embargo, a diferencia de los anticuerpos monoclonales, el uso de plasma convaleciente tiene limitaciones porque tiene que ser donado por pacientes que se recuperaron de COVID-19, y la estandarización del plasma convaleciente no es fácil ya que los títulos de anticuerpos neutralizantes varían según las diferentes fuentes. Si bien ha habido algunos informes de casos prometedores, el resultado de un ensayo clínico reciente a gran escala no demostró ninguna eficacia clínica del plasma convaleciente en pacientes de alto riesgo con COVID-19^{1,30}.

4. *Desarrollo de nuevos medicamentos*: aunque el desarrollo de nuevos medicamentos no es práctico en una situación de pandemia, si se han desarrollado algunos medicamentos por parte de laboratorios farmacéuticos. El molnupiravir (EIDD-2801), un análogo de nucleósido (muy parecido a remdesivir), cuyo mecanismo de

acción consiste en la introducción de errores de copia durante la replicación viral de ARN, es un inhibidor de la polimerasa de ARN dependiente de ARN; sin embargo, también son diferentes por que mientras remdesivir es un fármaco inyectable, molnupiravir es un fármaco oral.

Molnupiravir no es un fármaco completamente nuevo, antes de la pandemia de COVID-19, se sabía que este fármaco tenía una actividad antiviral contra numerosos virus ARN.

Otro fármaco desarrollado el nirmeatrelvir/ritonavir (PF-07321332), pertenece a una clase diferente de fármacos antivirales. Como medicamento oral, el PF-07321332 inhibe la actividad de la proteasa viral (3CLpro o Mpro). Sin esta actividad de proteasa, el ciclo de vida del coronavirus no puede continuar y, en última instancia, se detiene la replicación del virus. PF-07321332 tampoco es un fármaco nuevo, ya que se desarrolló durante el brote de SARS en 2002~2003. Cuando comenzó la pandemia de COVID-19, este programa se reactivó porque el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV son similares entre sí³⁰.

El problema más importante con las infecciones por COVID-19 es el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Los corticosteroides se pueden usar para controlar el SDRA, compensando la tormenta de citoquinas. Sin embargo, este efecto inmunomodulador también expone a los pacientes a infecciones secundarias y otras complicaciones².

Actualmente, no se ha identificado ningún fármaco específico para la prevención o el tratamiento de la COVID-19, y la vacunación es la intervención más económica y eficaz para limitar la propagación del SARS-CoV-2.

Para controlar la propagación de la epidemia, los gobiernos de todo el mundo han movilizado una cantidad considerable de recursos en esfuerzos de investigación y desarrollo (I+D) dirigidos a la vacuna contra la COVID-19⁶.

LAS VACUNAS

La enorme morbilidad y mortalidad de esta pandemia ha acelerado la investigación en vacunas de una manera nunca antes experimentada, acortando los procesos y obligando a las entidades aprobadoras nacionales y supranacionales a realizar un seguimiento de los ensayos en directo para acelerar su disponibilidad. Esta situación no evita que los científicos, los reguladores y los sanitarios deben continuar firmes en su compromiso por mantener los estándares científicos, éticos y regulatorios necesarios para garantizar la seguridad y eficacia de las vacunas²³.

El mayor desarrollo en vacunas se encuentra en América del Norte, con alrededor del 46%. Se han llegado a administrar un total de 9.000 millones de dosis de vacunas diarias contra la COVID-19 en todo el mundo, principalmente en los países desarrollados.

Entre todas las vacunas candidatas activas confirmadas, alrededor del 72 % están patentadas y producidas por desarrolladores privados, y el 28 % restante está dirigido por sectores académicos, sin fines de lucro y públicos⁷.

Las vacunas candidatas contra la COVID-19 tienen composiciones diversas, desde vacunas tradicionales de patógenos completos, hasta otras de nueva generación. Tabla 4.

1. Las vacunas tradicionales de patógenos completos pueden ser:

- Vacunas vivas atenuadas (patógenos vivos con virulencia reducida) y
- Vacunas inactivadas (patógenos inactivados térmica o químicamente), ambas relativamente sencillas en sus procesos de desarrollo.

Las vacunas vivas atenuadas introducen una infección leve que se parece a la infección real, lo que genera una respuesta inmunitaria fuerte y la memoria inmunológica puede durar años. El principal inconveniente asociado con las vacunas de virus vivos atenuados son los posibles problemas de seguridad. Las vacunas vivas atenuadas a menudo tienen una mayor reactogenicidad en comparación con las proteínas recombinantes, y tienen el potencial de infectar a las personas con sistemas inmunológicos comprometidos o revertir a una cepa virulenta.

Las vacunas inactivadas son relativamente seguras pero pueden tener una inmunogenicidad más baja y, a menudo, requieren dosis múltiples para mantener la memoria inmunológica. Aunque la vacuna en sí misma es conceptualmente segura, un defecto en el proceso de fabricación puede causar un brote de enfermedad, como sucedió en el incidente de Cutter, en el que la vacuna de polio defectuosa fabricada por Cutter Laboratories causó 40.000 nuevos casos de polio, incluidos 200 casos de parálisis y 10 muertes^{42,43}.

Vaccine type	Mechanism features	Development and production features
Live-attenuated vaccines	Elicit strong immune response, the protection is long-lasting, causes reactogenicity	Product development and manufacturing process is highly established but requires handling live virus
Inactivated vaccines	Less reactogenicity, also weaker immune response than live-attenuated vaccines, requiring multiple dosages and adjuvants	Product development and manufacturing process is highly established but requires handling live virus
Recombinant protein-based and vector-based vaccines	Safe, induce a precise immune response, weak immunogenicity, and may require the addition of adjuvants	Epitope selection, antigen design, and vehicle development are not straightforward. Some new-generation vaccine types were not produced on large scale before.
Trained immunity-based vaccine	May boost the innate immunity against a wide range of infectious agent, the efficacy, and mechanisms are still under study	Current available across the world, but each country has its version. Not the traditional specific adaptive immunity-inducing vaccine.

Tabla 4. Overview of the Types of Vaccine Candidates Against SARS-CoV-2. (Reproducida con permiso, ref. 42)

2. Las vacunas de nueva generación, incluidas las vacunas de proteínas recombinantes y las vacunas basadas en vectores, solo incorporan un antígeno o antígenos específicos del patógeno, en lugar del patógeno completo, lo que proporciona un mejor perfil de seguridad⁴².

La evolución natural de las cepas epidémicas de SARS-CoV probablemente ocurrió durante un largo período, a través de la transmisión repetida de virus de animales a humanos y de humanos a animales, lo que resultó en mutaciones tanto en la proteína S del SARS-CoV como en ACE2, de modo que los SARS-CoV humanos y animales pudieran ingresar a las células que portaban ACE2 humana o animal. Por lo tanto, es importante comprender mejor el tropismo del virus y el mecanismo de la proteína S del SARS-CoV en la unión y entrada del receptor para el desarrollo de terapias y vacunas contra el SARS-CoV.

Como componente principal para el desarrollo de vacunas contra el SARS, se ha demostrado que la proteína S, y especialmente la RBD, inducen anticuerpos neutralizantes muy potentes para bloquear la unión del virus y la fusión de membranas y/o la inmunidad protectora contra la infección por virus¹³.

Las vacunas basadas en proteína N generalmente no pueden inducir anticuerpos neutralizantes, probablemente debido al hecho de que la proteína N no se muestra en la superficie de CoV.

Sin embargo, la proteína N tiene la ventaja de estar más conservada entre las especies de CoV que la proteína S, lo que la convierte en un objetivo potencial para una vacuna universal de CoV inductora de células T.

Las vacunas basadas en proteína M, por otro lado, pueden inducir un alto título de respuesta de anticuerpos en animales inmunizados. Sin embargo, no se ha demostrado datos de anticuerpos de neutralización o inmunidad protectora de vacunas basadas en proteína M en modelos preclínicos.

Finalmente, hasta el momento se han informado muy pocos estudios de inmunización basados en la proteína CoV E, y ninguno de los estudios demostró la inducción de anticuerpos neutralizantes o inmunidad protectora⁴².

Desde la publicación de la secuencia genética del SARS-CoV-2 el 11 de enero de 2020, se han generado más de 300 candidatos a vacunas en etapas clínica o preclínica, y se han aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) las primeras vacunas BNT162b2 (Comirnaty®, Pfizer/BioNTech), ARNm-1273 (COVID-19 Vaccine Moderna®), ChAdOx1-S (COVID-19 Vaccine AstraZeneca®) y COVID-19 Vaccine Janssen.

Entre diciembre de 2020 y octubre de 2021, el porcentaje de personas en todo el mundo vacunadas con al menos una dosis era del 48,7%. Sin embargo, la baja tasa de vacunación en países con pocos recursos y la existencia de una minoría significativa de personas que aún dudan sobre las vacunas frente a COVID-19, suponen una barrera para controlar de manera efectiva la propagación del virus.

Recientes estudios sobre la aceptación de estas vacunas han mostrado que el temor a los efectos secundarios es la principal razón para no vacunarse. La promoción de estudios independientes que analicen la seguridad de estas vacunas puede favorecer la aceptación por parte de la población, permitiendo el control efectivo de la propagación del virus⁴⁴.

La falta de termostabilidad: una carga importante y una barrera que limita la distribución mundial.

La vacuna ideal es aquella con una forma de dosificación lista para usar, que se puede almacenar a temperatura ambiente y tiene una vida útil prolongada. Figura 10.

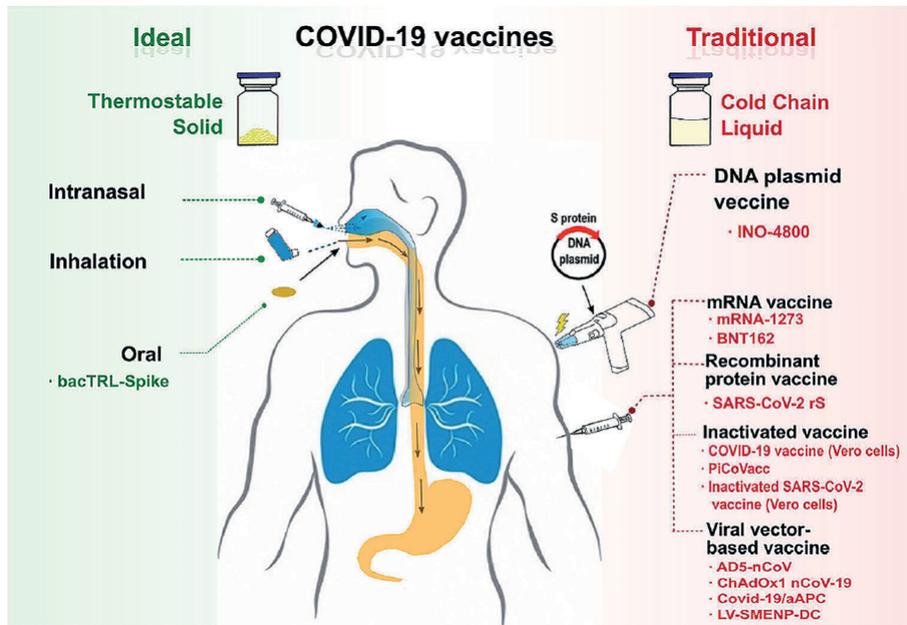


Figura 10. A comparison of routes of administration between the ideal vaccines and the current COVID-19 vaccine candidates. (Reproducida con permiso, ref. 42)

La realidad actual está lejos de ser ideal porque las vacunas de uso común en la actualidad requieren un almacenamiento entre + 2 y + 8 °C. Mantener las vacunas en una cadena de frío es un desafío tanto en los países desarrollados como en desarrollo. Se estima que la cadena de frío por sí sola contribuye con hasta con el 80 % de todos los costos de vacunación. Aunque la tecnología de formulación no puede abordar los problemas de capacidad y equipos de la cadena de frío, la termostabilidad de las vacunas se puede mejorar mediante tecnologías de formulación. Como punto de partida, el pH de la solución, la fuerza iónica y el potencial redox afectan tanto la estabilidad química del antígeno como la estabilidad coloidal de la suspensión.

Si cambiar estos parámetros por sí solos no pueden proporcionar suficiente estabilidad, se pueden usar estabilizadores adicionales. Por ejemplo, la arginina es un estabilizador de uso común para formulaciones que contienen proteínas, lo que evita la agregación. Los excipientes también pueden estabilizar el ingrediente activo durante el proceso de fabricación, por ejemplo, la PEGilación se aplica común-

mente a los nanomedicamentos para evitar la agregación y mejorar la penetración a través de las barreras biológicas.

Los productos biológicos liofilizados tienen una mejor estabilidad en comparación con los productos biológicos en forma líquida en general. El polvo liofilizado se puede reconstituir antes de la inyección o se puede usar directamente para la vacunación por inhalación o intranasal si tiene buenas propiedades de desempeño en aerosol.

El mayor desafío para la formulación de la vacuna COVID-19 es la limitación de tiempo. El desarrollo de la vacuna COVID-19 ha exigido un lanzamiento rápido del producto, lo que deja poco tiempo para optimizar la formulación ya que el estudio de estabilidad lleva mucho tiempo.

La vía de administración juega también un papel importante en el resultado de la vacunación ya que puede afectar al alcance y la calidad de la respuesta inmunitaria y es independiente de la dosis administrada.

Dado que COVID-19 es principalmente una enfermedad respiratoria, es fundamental establecer la protección inmunitaria mucosal. La vacunación (por ejemplo, intranasal, pulmonar, oral) podría ser superior a la vacunación parenteral.

Sin embargo, la mayoría de las vacunas humanas aprobadas por las agencias se administran por vía parenteral, lo que induce inmunidad sistémica solamente. Actualmente, no existen vacunas comerciales que utilicen la vía de administración pulmonar y, por lo tanto, las vacunas intranasales y orales son la solución más directa para satisfacer la necesidad de la inmunidad de las mucosas⁴².

Existen disponibles tres vacunas intranasales en el mercado: Flumist®, Fluenz® y NasoVac®, se trata de una vacuna viva atenuada contra el virus de la influenza que consta de las cepas de influenza A H1N1 y H3N2 y dos cepas de influenza B, que protege contra la infección por influenza estacional⁴⁵.

Desafortunadamente, disponer de vacunas autorizadas no es suficiente para alcanzar el control global de la COVID-19. Se necesita que sean producidas a gran escala, que su precio sea asequible, que se repartan de forma equitativa y razonable en todo el mundo y que sean distribuidas y administradas de una forma rápida y eficiente en cada país. Estas cuatro dimensiones de la vacunación: desarrollo y producción, accesibilidad, disponibilidad y distribución y administración, son cruciales y están todas ellas relacionadas entre sí.

Por lo que respecta al desarrollo y producción de vacunas frente a la COVID-19, se ha demostrado que muchos de los fabricantes han logrado hacerlo en menos de 12 meses, algo extraordinario, considerando que habitualmente se tarda unos 8-10 años en desarrollar una nueva vacuna⁴⁶.

PLATAFORMAS DE TECNOLOGÍA DE VACUNAS

Actualmente se explotan tres plataformas principales de tecnología de vacunas para diseñar vacunas contra el Covid-19 seguras y eficaces. Estas plataformas se ilustran en la Figura 11:

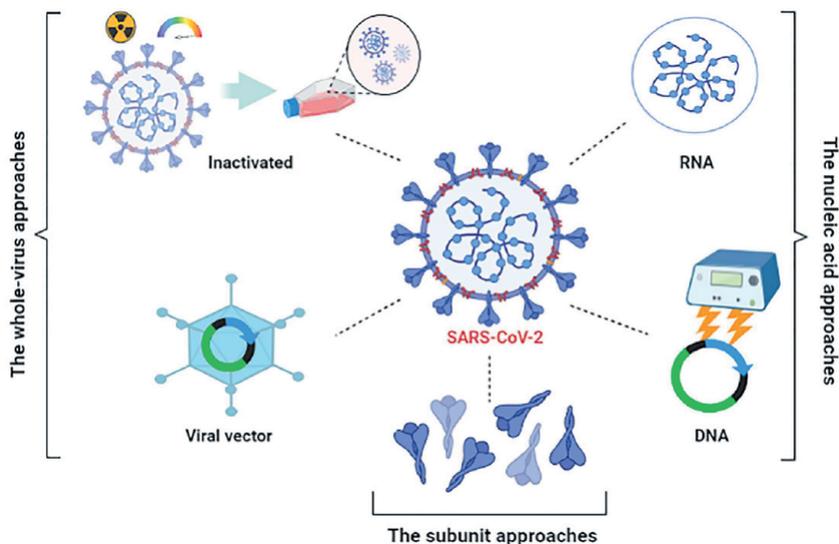


Figura 11. Major vaccine technology platforms are exploited for designing Covid-19 vaccines. Inactivated Covid-19 vaccines involve severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) strains inactivated by radiation or high temperatures. Viral vector Covid-19 vaccines utilize an adenovirus that incorporate genetic material of the target virus. RNA-based Covid-19 vaccines are made of RNA encoding the target antigen and encapsulated within lipid nanoparticles. DNA-based Covid-19 vaccines are made of a DNA plasmid encoding the target antigen and generally administered by electroporation. The subunit Covid-19 vaccines contain purified antigens of SARS-CoV-2 that stimulate the immune system. Figure generated with BioRender (Reproducida con permiso, ref. 5)

- El enfoque del *virus completo*:
 - Vacunas inactivadas: contiene virus completos que han sido eliminados por productos químicos, radiación o calor.
 - Vacunas de vector viral: la vacuna de vector viral utiliza un virus seguro, ya sea replicante o no replicante, que administra componentes específicos del virus causante de la enfermedad que puede estimular el sistema inmunitario mientras permanece inofensivo. El vector del virus transporta proteínas virales diana al cuerpo humano para mejorar la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, la vacuna contra el ébola (Ad26.ZEBOV) consta de un vector de adenovirus humano no replicante que contiene el virus del ébola que puede ser una glicoproteína variante.

- El *enfoque de subunidades*:

Una vacuna de subunidades utiliza uno o más antígenos purificados que pueden activar el sistema inmunitario. No introduce el patógeno completo y no requiere un vector viral seguro. La vacuna Heplisav-Bvac es un ejemplo de una

vacuna de subunidad aprobada producida por células de levadura. Se basa en la expresión de la proteína de superficie del virus de la hepatitis B⁵.

- Los enfoques *de ácidos nucleicos*:

La plataforma de ácidos nucleicos utiliza información genética, ya sea ADN o ARNm, para proporcionar instrucciones a las células para que produzcan proteínas específicas, no el virus completo⁵.

Las vacunas más prometedoras en términos de velocidad son las vacunas de ADN y ARN, ya que no requieren cultivos ni fermentación y se pueden sintetizar rápidamente⁷.

AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SOBRE VACUNAS mRNA

Con la llegada de los sistemas de administración de ARNm y la tecnología de modificación de ácidos nucleicos, la investigación sobre tecnología de ARNm para el tratamiento del cáncer y la prevención de varias enfermedades infecciosas ha progresado rápidamente.

Las vacunas de ARNm han demostrado una buena eficacia en el tratamiento de la leucemia mielocítica aguda (LMA)³³⁹⁻³⁴¹, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)^{342,343} y el melanoma³⁴⁴⁻³⁴⁸. La vacuna de ARNm BNT111 desarrollada por la plataforma FixVac de BioNTech para tratar el melanoma avanzado ha entrado en ensayos clínicos de fase II y se le asignó la designación FDA Fast Track.

Además de las vacunas de ARNm contra el cáncer, se han ampliado gradualmente los estudios sobre vacunas de ARNm para prevenir enfermedades infecciosas como el citomegalovirus (CMV), el virus sincitial respiratorio virus (RSV), virus de la influenza A, virus Chikungunya, virus Zika, virus del dengue⁶.

Las vacunas de ácidos nucleicos constituyen la alternativa de inmunización más novedosa y se sustentan en la transferencia genética para la síntesis endógena de proteínas del virus por las células del receptor sin una estimulación antigénica directa¹⁸.

A 8 de febrero de 2022, la OMS informó que actualmente se están desarrollando 337 vacunas candidatas contra la COVID-19, de las cuales 47 son vacunas de ARNm y 23 de ellas han ingresado en ensayos clínicos.

Las vacunas de ARNm Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) y CureVac101-103 fueron las vacunas de desarrollo más rápidas en la historia médica⁶.

Las vacunas de ARNm, a diferencia de las vacunas tradicionales, pueden permitir el ajuste del diseño del antígeno e incluso permitir la combinación de secuencias de varias variantes para responder a las nuevas mutaciones en el genoma del virus.

Ventajas de este tipo de vacunas:

- un ciclo de desarrollo rápido,
- sin requisitos de cultivo celular,
- alta inmunogenicidad,

Las vacunas de ARNm se han convertido en las primeras vacunas COVID-19 del mundo autorizada por las agencias⁶.

Además, en comparación con las vacunas de ADN, las vacunas de ARN tienen algunos beneficios adicionales, el ARN no interactúa con el ADN de la célula huésped y, por lo tanto, elimina los riesgos de la integración genómica. Además, las vacunas de ARN se pueden administrar a través de diferentes vías, incluida la inyección intravenosa tradicional, mientras que las vacunas de ADN deben administrarse mediante dispositivos especiales como la electroporación o la pistola génica¹.

Producción y control de calidad de vacunas mRNA

La producción de vacunas de ARNm no requiere el cultivo de células o virus como en la tecnología tradicional de producción de vacunas, sino que se basa en la tecnología de síntesis *in vitro*. Por lo tanto, el ciclo de producción es más corto y fácil de escalar, lo que ofrece la posibilidad de una rápida industrialización de la producción de vacunas. Desde la transcripción *in vitro* (IVT) de mRNA hasta la preparación de complejos mRNA-LNP (nanopartículas de lípidos) el ciclo completo de producción de una vacuna de mRNA puede durar aproximadamente 10 días. El producto puede estar disponible en el mercado en el plazo de 40 días.

Como plataforma tecnológica, la tecnología de vacunas de ARNm es ampliamente compatible con cualquier secuencia de ARNm y prácticamente todas las vacunas basadas en proteínas se pueden producir utilizando esta tecnología.

La producción de vacunas de ARNm comienza con la síntesis del antígeno diana. Después de optimizar y clonar la secuencia del gen del antígeno en un plásmido, las bacterias manipuladas se amplifican y cultivan para recuperar las secuencias del gen deseadas.

El ARNm purificado no es adecuado para uso clínico a menos que esté protegido por una formulación de administración. Las vacunas de ARNm más avanzadas emplean LNP como sistemas de administración. Los cuatro lípidos (lípidos ionizable, DSPC, colesterol y PEG-lípido) que constituyen los LNP se disuelven en etanol y cada solución se prepara a una concentración conocida, luego se mezcla en diferentes proporciones molares para preparar la fase lipídica mixta. Los lípidos y sus derivados se consideran un nuevo sistema de administración de vacunas de ARNm y han atraído mucha atención debido a su baja inmunogenicidad, biocompatibilidad y alta tasa de encapsulación⁶. Figura 12.

Se siguen realizando estudios adicionales para explorar nuevos materiales poliméricos que se utilizarán en el suministro de ARNm en el futuro⁶.

Por último, el ARNm objetivo se diluye en una solución tampón a pH ~4 para preparar la fase acuosa, para posteriormente, la preparación de la vacuna de ARNm obtenida someterla a los pasos finales de procesamiento de filtración estéril y llenado. Figura 13.

La mayoría de las vacunas de ARNm se pueden administrar por diferentes vías utilizando inyecciones con aguja convencionales y, a diferencia de las vacunas de ADN, sin necesidad de ningún dispositivo de administración adicional. Por lo tan-

to, las vacunas de ARNm ofrecen un proceso de fabricación flexible, único para todos, a gran escala, rápido y rentable con tiempos de respuesta rápidos.

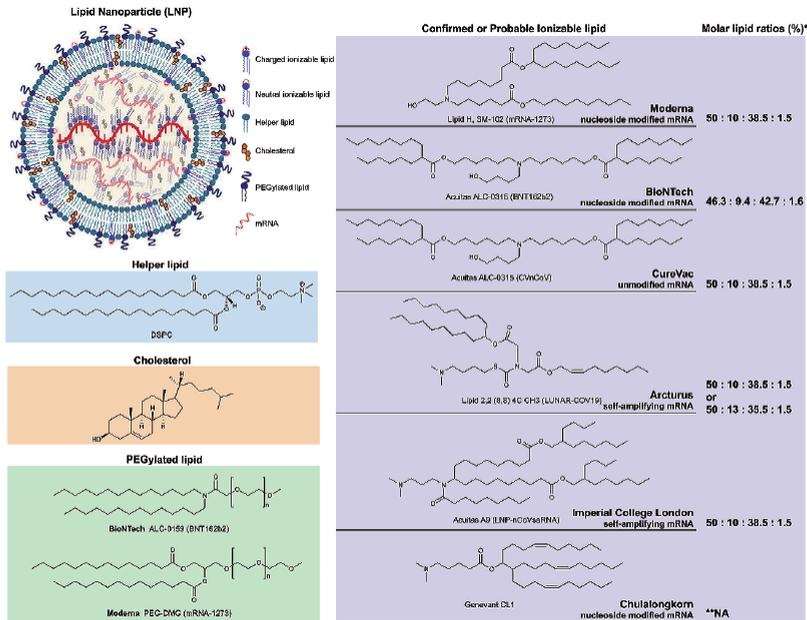


Figura 12. Structure of lipid nanoparticles (LNPs) and lipid components employed in currently available COVID-19 mRNA vaccines. LNPs are composed of four components: ionizable lipid, helper lipid, cholesterol, and PEGylated lipid. Binding with mRNA occurs by the ionizable lipid that occupies the central core of the LNP. PEGylated lipid is found on the surface of LNPs along with helper lipid forming the bilayer. Cholesterol, charged ionizable lipids, and neutral ionizable lipids are distributed throughout LNPs. The confirmed or the most likely chemical structure of ionizable lipids employed in COVID-19 mRNA vaccines developed by Moderna, BioNTech, CureVac, Arcturus, Imperial College London, and Chulalongkorn University.²⁸⁹ *Molar lipid ratio (%) of ionizable lipid: helper lipid: cholesterol: PEGylated lipid; **NA: Not applicable (Reproducida con permiso, ref. 6)

Estas características son muy importantes para contrarrestar las amenazas de la pandemia, que requieren una plataforma de respuesta rápida capaz de producir vacunas protectoras en un corto período de tiempo, para proteger a las poblaciones en riesgo y tener un impacto a corto plazo en la progresión de un brote^{27,47}.

La vacuna de ARNm debe almacenarse y transportarse en condiciones de temperatura ultrabaja, debido a la inestabilidad intrínseca del ARNm.

Los estudios demostraron que el ARNm es muy susceptible a la degradación por las RNasas ubicuas, por lo que se recomienda el almacenamiento a temperatura ultrabaja para limitar la actividad de la RNasa y garantizar la estabilidad del ARNm de manera efectiva.

Además, la conservación a temperatura ultrabaja es más propicia para mantener la conformación original de los complejos de ARNm-LNP. Aunque el sistema

de administración actual utilizado en las vacunas de ARNm se basa en LNP, las condiciones de almacenamiento y la estabilidad varían entre los fabricantes de vacunas. Por ejemplo, la vacuna mRNA-1273 de Moderna mantiene su eficacia durante seis meses a -20 °C, mientras que la eficacia de la vacuna BNT162b2 de BioNTech se mantiene durante seis meses cuando se almacena entre -60 y -80 °C. Por el contrario, la vacuna CVnCoV de CureVac se puede almacenar a -60 °C durante tres meses.

Por lo tanto, las vacunas de ARNm de Covid-19 existentes requieren almacenamiento a temperaturas ultrabajas.

Como resultado, se debe tener en cuenta la verificación adecuada de las condiciones de transporte y almacenamiento de la cadena de frío para garantizar la calidad de la vacuna de ARNm.

La liofilización para la conservación de vacunas de ARNm, reduce los requisitos de almacenamiento, por lo que se considera una técnica prometedora en el futuro para mejorar la estabilidad de estas vacunas⁶.

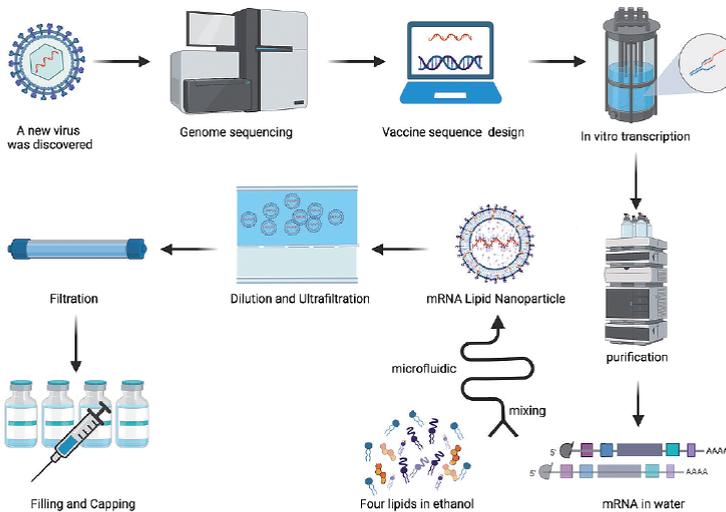


Figura 13. Production process of mRNA vaccines. The design of an mRNA vaccine is conditioned to the definition of the antigen sequence of the target pathogen. By determining the target antigen and optimizing its coding sequence, the mRNA can be transcribed in vitro by RNA polymerase.

The synthesized mRNA is purified by different processes and then mixed with a lipid phase using microfluidics and encapsulated into an mRNA-lipid nanoparticle (mRNA-LNP) complex. Subsequently, self-assembly of LNPs is completed by dilution and concentration by ultrafiltration. Finally, after sterile filtration, filling, and capping, the mRNA vaccine is obtained. (Reproducida con permiso, ref. 6)

La seguridad y la protección de las vacunas de ARNm actuales son satisfactorias, pero su protección a largo plazo solo se determinará después de que se realicen más estudios clínicos adicionales⁶.

Sin embargo, las vacunas de ARN tienen algunos inconvenientes. El ARN exógeno puede activar la respuesta inmunitaria antiviral mediada por interferón y provocar el estancamiento de la traducción y la degradación del ARNm, lo que suprime la eficacia del ARN.

Moderna y BioNTech/Pfizer son los dos principales desarrolladores de una vacuna de ARN contra el SARS-CoV-2.

La duración de la inmunidad inducida por estas vacunas se desconoce en gran medida. La inmunidad permanente no es probable en el caso de las vacunas contra la COVID-19, y es posible que se requiera una política de vacunación regular.

Además, aún no está claro cuál es el título mínimo de anticuerpos neutralizantes que puede proporcionar un efecto protector contra la infección por SARS-CoV-2. Se cree que cuanto mayor sea el nivel de anticuerpos neutralizantes que induce la vacunación, mayor será el efecto protector. Esto es consistente con la observación de que la mayoría de los casos de reinfección por COVID-19 solo experimentan síntomas leves o nulos durante su primera infección, lo que podría no ser suficiente para inducir anticuerpos neutralizantes fuertes.

Por último, pero no menos importante, se han detectado varias mutaciones en el genoma del SARS-CoV-2, y es posible que tales mutaciones de escape inmunológico aparezcan en el futuro y dificulten aún más el desarrollo de la vacuna contra el COVID-19¹.

El primer ensayo clínico de una vacuna frente al SARS-CoV-2 comenzó apenas 66 días más tarde tras la declaración del estado de pandemia: un grupo de voluntarios recibió una vacuna experimental denominada RNAm-1273, basada en la tecnología del ARNm, desarrollada por la compañía biotecnológica Moderna y por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) de Estados Unidos de América. El día 27 de julio, teniendo en cuenta los primeros resultados, esta vacuna RNAm-1273 y otra vacuna denominada BNT162b2, desarrollada por BioNTech, una biotecnológica alemana, y por la farmacéutica Pfizer, empezaron ya los ensayos clínicos en fase III, que finalmente reclutaron a más de 60.000 voluntarios en diferentes países del mundo y que demostraron la eficacia y seguridad de ambas vacunas.

Dos vacunas, vehiculadas por adenovectores y producidas por AstraZeneca en colaboración con la Universidad de Oxford y por la farmacéutica Johnson & Johnson (en la Unión Europea, Janssen) publicaron también sus resultados al mismo tiempo que las de mRNA⁴⁶.

Las vacunas contra la COVID-19 reducen también la infección asintomática y la posible transmisión.

La evidencia muestra que la vacunación evita que una persona se contagie de COVID-19 en su forma grave y reduce la posibilidad de transmisión a otros. Las reducciones sustanciales en las infecciones por SARS-CoV-2 (sintomáticas y asintomáticas) ayudarán a reducir los niveles generales de enfermedad y la transmisión del virus en todo el mundo⁴⁸.

Durante los 6 meses posteriores a la vacunación completa, la eficacia o efectividad de la vacuna contra la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad sintomática de COVID-19 disminuyó aproximadamente entre 20 y 30 puntos porcentuales, en

promedio, para las cuatro vacunas: Janssen (Ad26. COV2.S), Moderna (mRNA-1273), Pfizer–BioNTech (Comirnaty), Vaxzevria (AstraZeneca). Por el contrario, la mayoría de los estudios mostraron que la eficacia o efectividad de la vacuna contra la enfermedad grave se mantuvo por encima del 70 % después de la vacunación completa, con una disminución mínima a los 6 meses (aproximadamente 9 a 10 puntos porcentuales). Y en su mayoría ≥ 80 % para las dos vacunas de ARNm. Esta menor disminución en la eficacia o efectividad de la vacuna para la enfermedad grave es tranquilizadora, dado que la prevención de la enfermedad grave y la muerte sigue siendo el objetivo principal de la vacunación contra la COVID-19.

Una disminución en la eficacia o efectividad de la vacuna con el tiempo tiene tres posibles explicaciones: puede reflejar una menor eficacia o efectividad de la vacuna contra una nueva variante, inmunidad menguada causada por la pérdida con el tiempo, disminución de las cantidades de anticuerpos derivados de la vacuna, incluidos los que neutralizan el virus.

La evidencia muestra que después de administrar una dosis de refuerzo aumenta la eficacia o la efectividad de la vacuna en comparación con las personas que solo recibieron la serie primaria de vacunas⁴⁹.

Un estudio del Reino Unido mostró que las disminuciones en la eficacia o efectividad de las vacunas parecían ocurrir más entre las personas mayores clínicamente vulnerables.

En resumen, aunque la disminución de la inmunidad es consistente con los datos, no podemos excluir la posibilidad de que esta disminución observada en la eficacia o efectividad de la vacuna con el tiempo sea causado, ya sea en parte o en su totalidad, por sesgos⁵⁰.

Papel de las variantes del virus

En Europa fue relevante el cambio de la población original del virus a alfa (principios de 2021), delta (verano de 2021) y omicron (final de año 2021/2022), definiéndose sucesivamente diferentes subvariantes de omicron en los últimos meses (BA. 1, BA.2, BA.4, BA.5). Una gran cantidad de estudios han demostrado que los anticuerpos inducidos por la vacunación son menos efectivos para neutralizar las nuevas variantes del virus. En contraste con las otras variantes, la tercera dosis de vacunación es esencial para la neutralización de Omicron.

En resumen, se puede concluir que las concentraciones de los anticuerpos neutralizantes disminuyen con el tiempo y se reduce su eficacia contra las variantes del virus. La eficacia clínica de la vacunación contra infecciones asintomáticas y levemente sintomáticas también disminuye con el tiempo y se reduce significativamente en comparación con las variantes del virus. Lo mismo se aplica al efecto protector de una infección previa contra la reinfección. Sin embargo, la efectividad de la vacunación frente a enfermedades graves, hospitalización y muerte es más duradera y también frente a variantes del virus.

La tercera dosis es particularmente importante para la protección contra las variantes del virus, porque las concentraciones de anticuerpos no solo aumentan con este refuerzo, sino que también se induce una respuesta inmune más amplia.

Una cuarta dosis, nuevamente 6 meses después de la tercera vacunación, para pacientes de riesgo, especialmente para adultos mayores también es importante²⁹.

Las vacunas mRNA pueden modificarse con mayor facilidad para adaptarse a las nuevas variantes, y puesto que el ARN en sí mismo no es inmunogénico, la repetición de dosis es perfectamente posible.

La mayoría de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 que se encuentran actualmente en ensayos clínicos o, las que ya están en el mercado, son vacunas de ARNm que no se replican, la ventaja de esta característica incluye el uso de una molécula de ARNm de estructura simple y longitud más corta⁶.

VACUNAS APROBADAS Y ADMINISTRADAS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN PARA COVID-19

A fecha de enero de 2023, la EMA ha autorizado las siguientes vacunas para la Covid-19:

- Comirnaty, vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por BioNTech/Pfizer
- Spikevax, vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por Moderna
- Vaxzevria, vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por AstraZeneca
- Jcovden, vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por Janssen
- Nuvaxovid, vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por Novavax
- COVID-19 Vaccine Valneva, vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por Valneva
- VidPrevtyn Beta, vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por Sanofi Pasteur

De las anteriores, cinco vacunas se han utilizado en CC.AA de Aragón para prevenir el COVID-19: Comirnaty (desarrollada por BioNTech y Pfizer); Spikevax, anteriormente llamada COVID-19; Vaccine Moderna (desarrollada por Moderna Biotech); COVID-19 Vaccine Janssen (desarrollada por Janssen-Cilag International); Vaxzevria, anteriormente llamada COVID-19 Vaccine AstraZeneca (desarrollada por AstraZeneca); y Nuvaxovid (desarrollada por Novavax)⁵¹.

Los diferentes tipos de vacunas en uso han demostrado un alto grado de eficacia con niveles de protección variables de hasta el 95 % (rango de 70 a 95 %) en individuos vacunados contra el COVID-19⁴⁷.

Vacunas basadas en ARNm

1. COMIRNATY de Pfizer-BioNTech:

Se trata de una vacuna desarrollada conjuntamente por BioNTech en Mainz (Alemania) y por Pfizer en USA. Es una vacuna cuya formulación se basa en una nanopartícula lipídica (NP) con carga neutra y cadenas empaquetadas de ARNm

modificado que posee las instrucciones para producir la proteína espícula (“*spike protein*”) ^{51,52}. Tabla 5 y figura 14.

Después de la inyección, la vacuna induce la producción de proteínas de punta en las células, lo que estimula una potente respuesta del sistema inmunitario para inducir anticuerpos contra el SARS-CoV-2⁷.

La formulación de NP conserva el ARN, evitando su degradación temprana y permitiendo su entrada en las células huésped.

El régimen de dosificación en adultos, adolescentes y niños es por vía intramuscular en una pauta de 2 dosis con un intervalo de 21 días⁵¹.

Necesita conservarse a temperaturas de -60°C a -80°C, esta particularidad en el almacenamiento plantea importantes dificultades logísticas^{23,53}.

Es la primera vacuna contra el SARS-CoV-2 que recibió la autorización para comercialización de la EMA el 21 de diciembre de 2020. A principios de ese año, la compañía había presentado dos diseños de vacunas diferentes para su evaluación en ensayos de fase II: BNT162b1, que codifica solo el dominio RBD-Spike, y BNT162b2 que codifica la proteína de pico de longitud completa. Los hallazgos mostraron que BNT162b2 indujo una menor incidencia de reacciones adversas en los participantes, especialmente en adultos mayores y, por lo tanto, solo BNT162b2 pasó a la siguiente fase.

Los primeros datos en Israel, donde más del 50 % de la población estaba completamente vacunada con BNT162b2, informaron una efectividad de la vacuna del 97 % en los casos sintomáticos. Esto estuvo acompañado de una reducción del 97,2 % de la hospitalización, una reducción del 97,5 % de la enfermedad grave, una reducción del 96,7 % de los casos mortales y una reducción del 91,5 % de las infecciones asintomáticas. Además, se informó una reducción del 50% al 70% en la incidencia de infecciones por SARS-CoV-2 confirmadas por PCR con la primera dosis²⁴.

Se han observado reacciones anafilácticas con la vacuna Pfizer-BioNTech en aproximadamente dos a cuatro veces más de lo que se observa con las vacunas más tradicionales. Una hipótesis es que la respuesta alérgica se atribuye a anticuerpos preexistentes contra el lípido PEGilado utilizado en los LNP⁵³.

Se han notificado casos de miocarditis y pericarditis tras la vacunación frente al Covid-19 con las vacunas de Pfizer o Moderna. Un estudio reciente, realizado en Israel con una gran base de datos, compara estos riesgos con controles, pacientes infectados con Sars-CoV-2 y personas vacunadas con la vacuna Pfizer. En comparación con los controles, el riesgo de miocarditis aumenta en 2,7 por cada 100 000 vacunados, pero en 11 por cada 100 000 personas infectadas con Sars-CoV-2. Ocurre principalmente después de la administración de la dosis de refuerzo de BNT162b2 en hombres mayores de 16 años. Estos efectos adversos deben informarse para garantizar un tratamiento oportuno del dolor torácico, la disnea o las palpitaciones^{5,55}.

2. ARNm-1273 – MODERNA:

Spikevax, o mRNA-1273, es una vacuna de ARNm modificada con nucleósidos que codifica una versión estabilizada de la proteína S del SARS-CoV-2, lo que per-

mite la expresión del antígeno S en las células huésped y provoca una respuesta inmunitaria a través de respuestas de células T y B, y respuestas de anticuerpos específicos contra el antígeno S, que protege contra COVID-19⁵¹. Tabla 5 y figura 14.

Necesita conservarse a temperaturas entre -50 °C y -15 °C.

La Comisión Europea con fecha 6 de enero de 2021, y siguiendo la evaluación de la EMA, aprueba la primera autorización de comercialización de la vacuna, siendo la segunda vacuna disponible en Europa frente al COVID-19^{23,56}.

Summary of the characteristics, efficacy, and adverse effects of SARS-CoV-2 vaccines from the studies included in the review.				
Vaccine characteristics	Administration	Efficacy	Adverse effects	Refs
Comirnaty (BNT162b2) Lipid NP vaccine comprising packaged strands of modified mRNA	Dose regimen: two doses of 0.3 ml (30 µg mRNA), with a 21-day interval between doses A booster dose (third dose) can also be administered at least 6 months after second dose	91.3-100 % efficacy in populations 12 years and older Increased levels of IgG antibodies and virus neutralization Third dose (15 µg) increased anti-S IgG secretion and virus neutralization Also effective against B.1.1.7, B.1.351, and B.1.617.2 variants	Events at local level: pain at injection site, erythema, urticaria, or swelling Mild-to-moderate systemic reactions: fatigue, headache, chills, muscle pain Severe adverse effects: lymphadenopathy, severe chest pain, hypertension, allergy, paroxysmal ventricular arrhythmia, shoulder injury, paresthesia in right leg	13,14,16,17,19,21-26,31-34
Spikevax (mRNA-1273) Nucleoside-modified mRNA vaccine	Dose regimen in persons 12 years and older: two doses of 100 µg (0.5 ml) In children 6-11-year old: two doses of 50 µg (0.25 ml) each	93.2-94.1 % efficacy After second dose, increase in IgG anti-RBD and anti-S antibodies observed Neutralized wild-type, B.1.1.7, B.1.351, P.1, and B.1.617.2 variants	Mild adverse events at local level: pain at puncture site, erythema, induration or swelling, itching, and lymphadenopathy Most-frequent mild-to-moderate systemic reactions: headache, fatigue, myalgia, arthralgia. Serious adverse effects (cardiorespiratory arrest, hypersensitivity reaction, thrombotic events, pericarditis, death, and Bell's palsy) could not be attributed to vaccine because of limited data	36-48,52
Janssen (Ad26.COV2.S) Monovalent vaccine comprising adenovirus vector without replicative capacity type 26 human adenovirus	Dose regimen: in persons aged 18 years or older, single dose of 0.5 ml (5 × 10 ¹⁰ viral particles)	52.9-66.1 % efficacy at 28 days after administration To prevent severe disease, efficacy was 85.4 % at 28 days post-vaccination Effective against B.1.1.7, B.1.617.2, P.1, C.37, and B.1.621 variants Administration of booster dose in patients with blood cancers generated immune response against COVID-19 Number of anti-S IgG antibodies similar in patients aged 18-55 and 65 years and older	Most-frequent local reaction: pain at site injection Systemic reactions: headache, fatigue, myalgia, nausea, fever Severe reactions: lymphadenopathy, Guillain-Barré syndrome and thrombosis combined with thrombocytopenia or immune thrombocytopenia, anaphylaxis and capillary leak syndrome	53-55,57-60
Vaxzevria (ChAdOx1 nCoV-19) Replication-deficient recombinant adenovirus vector-based vaccine	Dose regimen: two doses of 0.5 ml intramuscularly	74 % efficacy 15 days after second dose Hospitalization and death because of COVID-19 reduced after vaccination Effective against wild-type and B.1.0.35, B.1.1.7, B.1.351, P.1, and P.2 variants	Most-frequent (mild to moderate) local and systemic effects: injection site pain, headache, decreased appetite, hyperthermia, fatigue, muscle pain Severe adverse events: vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, hemorrhage, anaphylaxis, Guillain-Barré syndrome, late inflammatory skin reactions, bleeding episodes, death	61,62,65-68
Nuvaxovid (NVX-CoV2373) Recombinant, adjuvanted, full-length, purified protein S subunit vaccine, stabilized in its prefusion conformation	Dose regimen: two doses of 0.5 ml with interdose interval of 3-4 weeks	90.4-100 % efficacy against moderate-to-severe disease Synergic action of NVX-CoV2373 and influenza virus vaccine showed an efficacy of 89.7 % 86.3 % efficacy against B.1.1.7 variant	Local and systemic adverse effects: headache, nausea and vomiting, myalgia, arthralgia, injection site tenderness, injection site pain, fatigue, malaise, redness and/or swelling at injection site, fever, chills, pain in extremities, lymphadenopathy, hypertension, rash, erythema, pruritus, urticaria	65,90,93-99

Tabla 5. Summary of the characteristics, efficacy, and adverse effects of m-RNA SARS-CoV-2 vaccines. (Reproducida con permiso, ref. 51)

Al igual que BNT162b2, esta vacuna pudo proteger contra la COVID-19 grave con una eficacia calculada del 95 % usando un régimen de dos dosis, con 28 días de diferencia, como se observó en el ensayo de fase III (ClinicalTrials.gov: NCT04470427). La protección fue robusta y consistente en todos los subgrupos de edad evaluados (18 a 65 años)²⁴.

La mayoría de los efectos adversos para todos los grupos de edad estudiados fueron de leves a moderados, remitieron dentro de los primeros 10 días posteriores

a la vacunación. La reactogenicidad local más frecuente asociada con la administración de la vacuna consistió en dolor en el lugar de la inyección. Los síntomas informados con menos frecuencia fueron eritema, induración o hinchazón, picazón y linfadenopatía⁵¹.

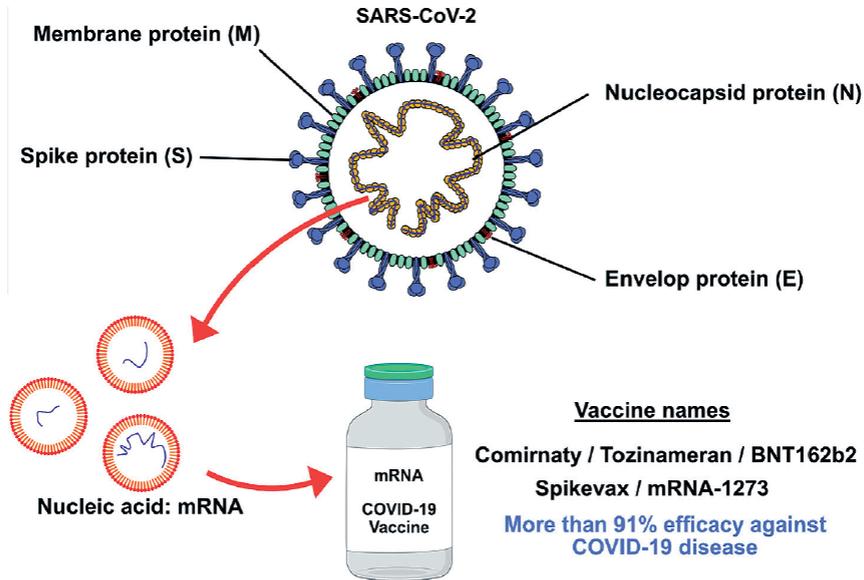


Figura 14. Severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike (S) mRNA is chemically synthesized and enclosed in lipid nanoparticles. (Reproducida con permiso, ref. 51)

Vacunas basadas en adenovirus:

Los adenovirus se han utilizado como portadores de vacunas durante varias décadas y se utilizan como vectores contra el VIH, la tuberculosis, la malaria y el virus del Ébola. Son genéticamente estables, económicos y, lo que es más importante, las respuestas inducidas de células T y B están bien caracterizadas.

Una desventaja de esta tecnología puede ser la inmunidad preexistente del huésped a los vectores de adenovirus²⁴. Figura 15.

3. VAXZEVRIA:

La vacuna desarrollada por la Universidad de Oxford en colaboración con AstraZeneca, conocida como Vaxzevria, ChAdOx1 nCoV-19 o AZD1222, es una vacuna basada en un vector de adenovirus recombinante deficiente en replicación que induce la expresión de la proteína S del SARS-CoV-2 en las células huésped.

Los individuos vacunados generan anticuerpos contra la proteína S, incluidos los relacionados con las RBD, que tienen numerosos epítopos neutralizantes o antígenos de neutralización⁵¹. Figura 15.

Se emplea como vector el ChAd, Adenovirus del Chimpancé, que presenta la gran ventaja de que la inmunidad en el humano es mínima o nula, por lo que se puede evitar que la inmunidad preexistente frente al vector pudiera inutilizar la vacuna, que incluye el codón optimizado para la proteína S del Covid-19. Existe una amplia experiencia de la utilización de este vector para la administración de vacunas²³.

La vacuna está indicada para personas mayores de 18 años, y el esquema requiere dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 4 a 12 semanas entre dosis, administradas preferentemente por vía intramuscular, en el músculo deltoides⁵¹.

El día 29 de enero de 2021, la Comisión Europea, basado en el informe de la Agencia Europea del Medicamento, aprobó el uso de esta vacuna en personas de 18 años o más, siendo la tercera vacuna aprobada en Europa para el COVID-19²³.

El ensayo multicéntrico II/III con cohortes en el Reino Unido, Brasil y Sudáfrica demostró una eficacia general de la vacuna del 70 % con un programa de dos dosis, con 28 días de diferencia (ClinicalTrials.gov: NCT04324606, NCT04400838 y NCT04444674). Los criterios de valoración de la enfermedad evaluados en este estudio fueron la gravedad de la infección y la reducción de la hospitalización, esta última cayendo al 59,8%. Las modificaciones posteriores al ensayo del programa de inmunización original han demostrado que aumentar el intervalo de tiempo entre la primera y la segunda dosis a 12 semanas mejoró la eficacia de la vacuna al 80 %²⁴.

Se conserva en nevera (2°C – 8 °C), no se puede congelar⁵⁶.

Los efectos locales y sistémicos de leves a moderados informados con mayor frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, disminución del apetito, hipertermia, fatiga y dolor muscular, y todos aparecen dentro de los primeros 15 días después de la administración de la vacuna.

Aunque la asociación no está clara, determinados eventos graves se asociaron con la administración de la vacuna ChA-dOx1 nCoV-19, como la trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna, hemorragia y anafilaxia⁵¹.

A mediados de marzo, la vacuna fue suspendida en 18 países europeos y asiáticos, debido a la aparición de casos de trombosis y síndrome de trombocitopenia (TTS) y muertes en algunas personas inmunizadas después de la exposición a la vacuna⁵.

4. Ad26.COV2.S – JANSSEN:

Se trata de una vacuna recombinante monovalente cuyo vector es un adenovirus serotipo 26 (Ad26) sin capacidad replicativa que codifica la proteína S, completa y estabilizada. Su formulación basada en vectores virales permite la entrega del ARNm a las células huésped y la expresión transitoria de la proteína S, estimulando la producción tanto de anticuerpos neutralizantes como de otros anticuerpos funcionales específicos anti-S, contribuyendo a la protección contra COVID-19⁵¹. Figura 15.

El vector, incapaz de replicarse, ha sido usado anteriormente para la vacuna frente al Ébola (aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos) y frente a otros virus.

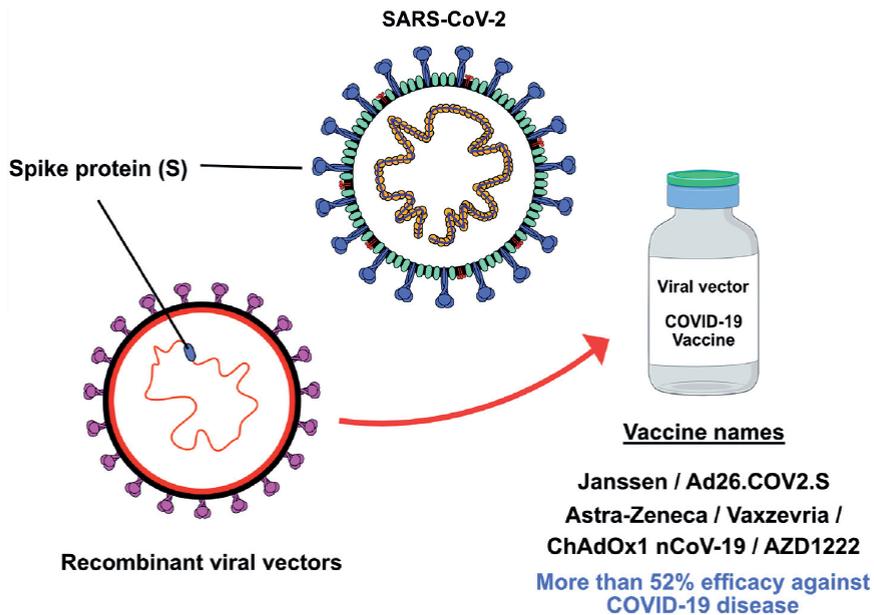


Figura 15. Viral vector vaccines are created using recombinant DNA techniques and involve the use of an attenuated adenovirus that carries the genetic code for the severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike (S) protein. (Reproducida con permiso, ref. 51)

La Agencia Europea de Medicamentos, aprobó esta vacuna con fecha de 11 de marzo de 2021, para la vacunación de personas a partir de los 18 años, en una sola inyección habitualmente en el músculo deltoides.

Se mantiene en una nevera normal (2-8°C) 3 meses. En el congelador, (-15°C a -25°C) 2 años²³.

La eficacia de la vacuna se calculó en un 66,9 % en la prevención de formas moderadas a graves de COVID-19 y en un 76,7 % en la prevención de la hospitalización²⁴.

En un ensayo clínico Fase I/II de Sadoff et al. se observó que el número de anticuerpos IgG anti-S era similar en una cohorte de pacientes de 18 a 55 años y de 65 años y más tras el uso de la dosis alta o baja. En los participantes de 18 a 55 años, la respuesta inmunitaria fue mayor que en el grupo de edad de 65 años o más. Además, se encontró que una segunda dosis 56 días después de la primera dosis aumentaba la inmunogenicidad después de 14 días. Otros ensayos clínicos multicéntricos de fase III estudiaron la eficacia de Ad26.COVID.S después de una y dos dosis. La administración de una dosis de Ad26.COVID.S tuvo una eficacia de 56,3–66,9 % 14 días y de 52,9–66,1 % 28 días después de la administración.

La vacuna se administra en una dosis única de 0,5 ml (5 x 10¹⁰ partículas virales) por vía intramuscular. Se consideró una segunda dosis de refuerzo de 0,5 ml, al menos 2 meses después de la primera inyección.

Esta vacuna también podría utilizarse como refuerzo heterólogo en pacientes que hayan sido vacunados con otras vacunas de ARNm, con el mismo intervalo de tiempo entre la primera y la segunda dosis.

La reacción local más frecuente fue el dolor. Además, las reacciones sistémicas más comunes fueron dolor de cabeza, fatiga, mialgia, náuseas y fiebre⁵¹.

A finales de junio de 2021, se informaron 108 casos de Síndrome de Guillain-Barrés, uno de ellos con resultado de muerte.

Se informaron casos de TTS en mujeres de entre 18 y 49 años, en una tasa de aproximadamente 1 por cada 7 millones⁵.

Este trastorno trombótico dependiente de PF4, ahora se conoce como trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacunas (VIIT) y se caracteriza por trombosis en regiones inusuales de venas sinuosas cerebrales y venas pulmonares o esplácnicas con trombocitopenia de leve a grave.

Se ha calculado que la probabilidad de desarrollar VIIT es de uno por cada 250.000 vacunados. En comparación con el riesgo de desarrollar trombocitopenia inmune inducida por heparina (HIIT) debido a los anticonceptivos orales o los viajes aéreos, que aparece entre un 1:1000 y 1:2000 personas, respectivamente, en conclusión, el riesgo de desarrollar VIIT parece bajo²⁴.

En general, los datos en vida real sugieren una eficacia aparentemente menor contra la infección sintomática con variantes de vacunas basadas en adenovirus que con vacunas de ARNm. Sin embargo, en cuanto a la eficacia contra la enfermedad grave, la hospitalización y la muerte, la protección parece comparable entre tecnologías.

Vacunas de virus inactivados y proteínas recombinantes:

El uso de virus inactivados químicamente es el enfoque más tradicional para el desarrollo de vacunas. Todos los prototipos se basan en aislamientos de coronavirus de pacientes hospitalizados en la fase pandémica temprana. Las compañías farmacéuticas de China lideran esta tecnología con sus ensayos de fase III y con diferentes cohortes en todo el mundo. Sin embargo, los datos oficiales no se han publicado en revistas revisadas por pares y, aún faltan datos sobre la efectividad de la vacunación, a pesar de que la OMS y otras entidades internacionales han recomendado y autorizado su uso.

5. NUVAXOID (NVX-COV2373):

Novavax, compañía con asiento en Estados Unidos de América (E.U.A.) y Suecia, creó una vacuna de nanopartículas recombinantes llamada Nuvaxoid.

Es una vacuna de subunidad de proteína S purificada, de longitud completa, recombinante, adyuvada para estimular la respuesta inmune. Son vacunas de nanopartículas, desarrolladas por ingeniería genética, con un trímero de proteínas S completas, asociadas a una matriz M1 como adyuvante que es propia también de este laboratorio⁵⁷. Figura 16.

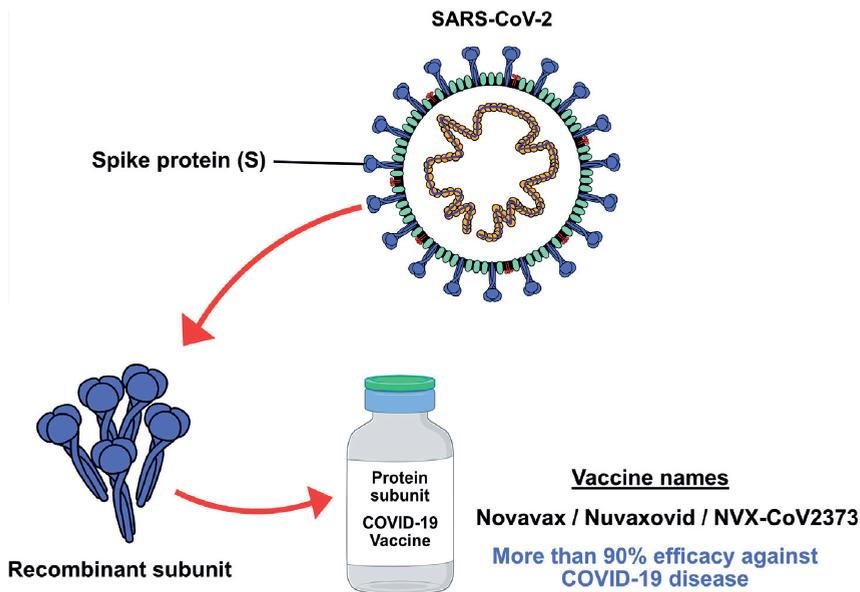


Figura 16. *ubunit vaccines in which all or part of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike (S) protein is expressed in insect cells without introducing viable particles of the pathogen. (Reproducida con permiso, ref. 51)*

Los resultados de su ensayo de fase III en el Reino Unido demostraron una eficacia general del 89,7 % en la reducción de las formas de la enfermedad de leves a graves. Esta eficacia se observó siete días después de una segunda dosis, utilizando un régimen de dos dosis, con 21 días de diferencia²⁴.

El almacenamiento de la vacuna es entre 2°C- 8°C²³.

Novavax obtuvo fecha para la autorización de comercialización el 20 de diciembre del 2021²⁴.

El régimen recomendado es de dos dosis de 0,5 ml administradas por vía intramuscular en el músculo deltoides, con un intervalo entre dosis de 3-4 semanas.

Los efectos adversos locales y sistémicos informados después de la administración de la vacuna NVX-CoV2373 fueron dolor de cabeza, náuseas y vómitos, mialgia, artralgia, sensibilidad en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, fatiga, malestar...⁵¹

Hay varios factores que afectan la eficacia de todos los tipos de vacunas:

- la edad,
- el número de refuerzos administrados, y
- la duración entre ellos.

En general, las vacunas de una dosis como Ad26.COVS o Ad-nCoV parecen ser menos eficaces que las vacunas de dos dosis, lo que destaca la importancia de las do-

sis de refuerzo para maximizar las respuestas inmunitarias humorales. Esto también se refleja en los estudios que determinan los títulos de anticuerpos neutralizantes en sangre del individuo después de la primera y la segunda dosis.

Se ha observado también que las personas mayores de 70 años, siguen siendo vulnerables a las infecciones por SARS-CoV-2, ya que los datos del mundo real han informado una efectividad claramente reducida del 56%, lo que señala la importancia de las segundas dosis de refuerzo en este grupo de riesgo para mantener una buena protección.

Una limitación importante de todas las vacunas contra el SARS-CoV-2 de primera generación es la falta de información sobre la infección asintomática. Este tipo de infección no se evaluó en los ensayos de fase III, lo que dio lugar a especulaciones sobre la eficacia de la vacuna y la diseminación del virus entre los vacunados. Este importante aspecto aún debe abordarse en estudios epidemiológicos posteriores²⁴.

Como resumen:

Las vacunas cuya formulación se basa en ARNm modificado que codifica la glicoproteína S del SARS-CoV-2, como BNT162b2 (Comirnaty) y Spikevax (Moderna), han demostrado, en diferentes ensayos clínicos, una eficacia del 91,3-100 % (BNT162b2) o 93,2-100 % (Spikevax) para prevenir la enfermedad de COVID-19 en adultos sanos de 18 años o más y que no hayan sido infectados con SARS-CoV-2.

Las vacunas basadas en vectores de adenovirus, como Ad26.COV2.S (Janssen) o ChAdOx1 nCoV-19 (Astra-Zeneca), están indicadas para su uso en personas mayores de 18 años y revelaron una eficacia del 52,9-66,1 % para prevenir infección por SARS-CoV-2 y el 85,4 % para prevenir la enfermedad grave a los 28 días de la administración de Ad26.COV2.S y 74 % de eficacia para prevenir la enfermedad por COVID-19 15 días después de una segunda dosis de ChAdOx1 nCoV-19.

La vacuna NVX-CoV2373 (Novavax) es una vacuna de subunidad de proteína S recombinante indicada para mayores de 18 años. La eficacia notificada para prevenir la enfermedad de leve a moderada después de dos dosis fue del 90,4 al 100 %.

Un análisis comparativo de los diferentes rangos de eficacia reportados en la literatura reveló que las vacunas de ARNm (BNT162b2 y Spikevax) tienen un mayor porcentaje de prevención contra la enfermedad de COVID-19, seguidas de las vacunas de subunidad de proteína S recombinante (NVX-CoV2373) y de las vacunas basadas en vectores con adenovirus⁵¹.

DESAFÍOS DEL MUNDO REAL PARA LAS VACUNAS CONTRA EL SARS-COV-2

1. Retrasar la segunda dosis: Durante la escasez de vacunas contra el COVID-19, surgió la pregunta de cómo se podrían distribuir de manera más efectiva las dosis disponibles para lograr una protección rápida y amplia dentro de la población. Al-

gunos países, como el Reino Unido o Canadá, adaptaron el régimen de vacunación recomendado para aumentar rápidamente el número de personas que podían recibir al menos una dosis de vacuna y prevenir enfermedades graves a mayor escala. La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido decidió aumentar el intervalo de preparación y refuerzo de la vacuna BNT162b2 hasta 12 semanas en lugar de 21 a 28 días. Este enfoque se puso de manifiesto con los resultados de los datos de ensayos clínicos que demostraron que con la primera dosis de las vacunas de ARNm BNT162b2 y ARNm-1273 ya se alcanzó una eficacia del 92,6 % y el 92,1 %. Recientemente, una nueva investigación sugiere que los intervalos más largos son una estrategia exitosa, independientemente del tipo de vacuna.

Basado en un modelo matemático que compara el impacto epidemiológico de diferentes estrategias de vacunación, se demostró que retrasar la segunda dosis de BNT162b2 y mRNA-1273 (9 a 15 semanas después de la primera dosis) podría reducir nuevas infecciones, hospitalizaciones y muertes en países con limitaciones en el suministro y distribución de las vacunas²⁴.

2. Vacunación y COVID persistente: El daño a la salud a largo plazo después de la infección por SARS-CoV-2, comúnmente denominado «COVID largo» o «síndrome post-COVID-19», se ha reconocido como un problema de salud pública mundial. Los pacientes que sufren de COVID prolongado informan de una variedad de síntomas mucho después de la recuperación, independientemente de la gravedad de las infecciones iniciales, que incluyen fatiga, tos, opresión en el pecho, dificultad para respirar o mialgia²⁴.

Hasta la fecha se han formulado tres teorías para explicar la patogenia de las manifestaciones de la COVID persistente: la permanencia del virus en sitios inmunológicamente privilegiados como el sistema nervioso central, la respuesta inmune aberrante y los fenómenos de autoinmunidad secundarios a la infección¹⁴.

Hasta el momento, las opciones terapéuticas para la COVID prolongada no están disponibles. En general, las vacunas de ARNm, especialmente la vacuna Moderna, parecieron ser más ventajosas en términos de mejoría de los síntomas, con una reducción promedio de los síntomas del 31 % (Moderna) y del 24,4 % (Biontech/Pfizer).

3. Infecciones avanzadas: Aunque dos dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en ARNm más utilizada, BNT162b2, brindan una protección del 95 % contra la COVID-19 sintomática, ninguna de las vacunas aprobadas muestra una eficacia del 100 % . Las infecciones por SARS-CoV-2 diagnosticadas en personas completamente vacunadas (al menos dos semanas después de dos dosis de BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222 o una dosis de Ad26.COV2.S) se conocen como infecciones intercurrentes. Sin embargo, la mayoría de los casos se informaron como leves o asintomáticos y no se asociaron con hospitalización o muerte.

A partir del 19 de julio de 2021, de entre los 161 millones de personas vacunadas en los EE. UU., los CDC informaron de un total de 5.914 infecciones avanzadas

en las que los pacientes fueron hospitalizados o fallecieron. Cabe destacar que tres cuartas partes de estos casos ocurrieron en personas mayores de 65 años, lo que sugiere que había ciertos grupos de riesgo entre los vacunados²⁴.

4. Vacunación heteróloga: En respuesta a la interrupción de la vacunación con vacunas basadas en adenovirus, se aconsejó a las mujeres jóvenes que habían recibido una primera dosis de estas vacunas, utilizar la tecnología de ARNm para la segunda dosis, a pesar de la falta de información en los estudios clínicos.

Los estudios preliminares realizados en modelos animales demostraron que un programa de vacunación heterólogo con una vacuna basada en adenovirus como dosis inicial seguida de una vacuna de ARNm como dosis de refuerzo se asocia con mayores niveles de anticuerpos neutralizantes y mejores respuestas de células T basadas en Th1.

Estos resultados indican que la respuesta inmunitaria lograda después del régimen de vacunación heterólogo es significativamente más fuerte, y muy probablemente debido a las concentraciones de anticuerpos significativamente más altas, y también es más duradera que la respuesta inmunitaria después de una serie de vacunación homóloga²⁴.

5. Vacuna nasal: Actualmente, todas las vacunas COVID-19 disponibles se administran mediante inyección intramuscular (IM), que es un método invasivo. Sin embargo, muchos investigadores están enfocando el desarrollo de una vacuna eficaz que pueda administrarse por vía nasal (IN) u oral, como es el caso de enfermedades transmitidas por las mucosas como la influenza y los virus SARS-CoV-2.

Sería una importante ventaja en países en vías de desarrollo, ya que proporciona un enfoque más rentable y conveniente para administrar vacunas durante los brotes de enfermedades.

La principal puerta de entrada de los CoV en el cuerpo humano está constituida por las superficies mucosas orales y nasales, y el compartimento nasal es la barrera de primera línea para la entrada del SARS-CoV-2.

Las vacunas IM existentes están destinadas a inducir una respuesta inmunitaria sistémica sin generar protección de la mucosa. Por lo tanto, las protecciones que ofrecen las vacunas IM pueden no ser suficientes para hacer frente a la replicación y eliminación del virus en las vías respiratorias superiores y, por lo tanto, es posible que no detengan la infección nasal por SARS-CoV-2. La ausencia de una respuesta inmunitaria de anticuerpos IgA secretores locales podría suponer un riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 de las personas vacunadas, ya que aún pueden infectarse y, por lo tanto, podrían propagar la infección. Figura 17.

Recientemente, se ha avanzado mucho en el desarrollo de vacunas que pueden administrarse por vía intranasal. En este contexto, se están desarrollando nuevas vacunas intranasales contra la COVID-19, con hallazgos preclínicos alentadores en primates no humanos y otros modelos animales. Una dosis IM seguida de una vacunación intranasal podría conducir a una respuesta inmunitaria robusta, y podría ser un enfoque seguro para lograr la inmunidad colectiva en la población.

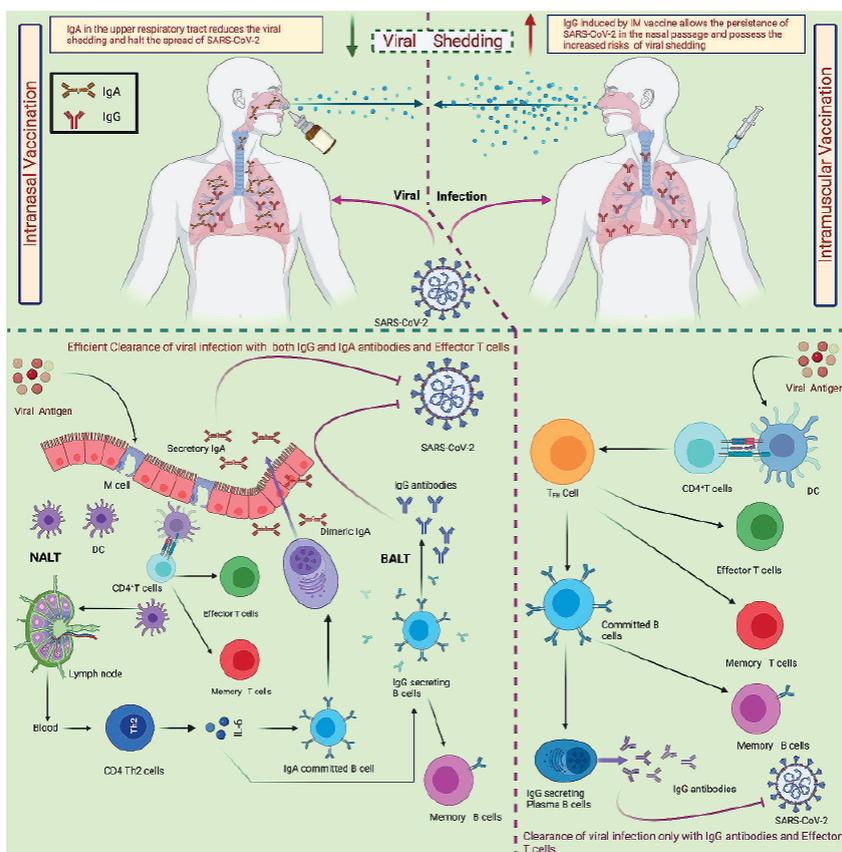


Figura 17. The schematic differentiation of immune response elicited by intranasal vaccine to intramuscular vaccine which is substantially efficient in reduction of the viral shedding as in case of intramuscular vaccination the shedding of viral particles is comparatively higher and possess the greater risks of transmission. the generation of secretory IgA in upper respiratory tract along with generation of IgG and effector T cells has been linked with the efficient and robust immune response against SARS- CoV-2. the robust mucosal immune response elicited by in vaccine lead to reduced spread of viral particles. Abbreviations: DC, dendritic cells; NALT, nasal-associated lymphoid tissues; BALT, Bronchus-associated lymphoid tissue; Ig-, Immunoglobulin; Th, T helper cells. the figure was designed by Biorender.Com program. (Reproducida con permiso, ref. 47)

- Las vacunas nasales son atractivas como alternativa a las vacunas inyectables, ya que pueden permitir una dosis más baja que la administración IM.
- La vacuna IN se puede administrar en la región apropiada, como los tejidos linfoides asociados a la nariz, para inducir una cantidad sustancial de inmunidad en las mucosas.
- Debido a la facilidad de administración, es posible que no siempre sea necesario que un profesional de la salud administre las vacunas nasales.

- Además, las vacunas nasales se pueden administrar utilizando dispositivos simples, lo que elimina el requisito de entornos esterilizados durante la vacunación, lo que es particularmente beneficioso para los programas de inmunización.
- Se han creado vacunas nasales en polvo seco, que pueden permitir el fácil almacenamiento y transporte de las vacunas. Además, las vacunas IN permiten la autoadministración y pueden fabricarse para persistir a temperatura ambiente, lo que facilita los procedimientos de transporte y almacenamiento. Aunque, estos estudios preliminares tienen que ser corroborados en el futuro más próximo.

La inmunización nasal, por otro lado, tiene una serie de desafíos y deficiencias:

- la mucosidad del sistema respiratorio actúa como una barrera para los patógenos que pueden obstruir el acceso a la vacuna y la activación inmunitaria, lo que da como resultado una inmunogenicidad baja y una pérdida rápida de la inmunidad protectora.
- las vacunas IN pueden crearse usando una variedad de plataformas, incluidos vectores virales y vacunas de subunidades de proteínas, de ahí que la seguridad de estas vacunas IN sea un factor crítico a tener en cuenta. Las vacunas basadas en patógenos completos han generado algunas preocupaciones debido a la probabilidad de volver a una forma replicante.
- a pesar del hecho de que las vacunas IN pueden inducir anticuerpos tanto IgA como IgG en el tracto respiratorio superior e inferior, y proporcionar una cantidad sustancial de respuesta inmunitaria humoral, sin embargo, se debe considerar que algunas vacunas IN no son efectivas para generar anticuerpos IgG en el tracto respiratorio inferior, lo que puede conducir a la reducción de la protección de las vacunas IN.
- por último, la probabilidad de transporte retrógrado al cerebro a través de los nervios olfatorios, que ya se vio anteriormente con adenovirus vivos atenuados, es una preocupación grave asociada con las vacunas IN.

Con suerte, la disponibilidad de vacunas intranasales podrá ser factible en un futuro próximo después de que se conozcan los resultados de estudios y ensayos clínicos a gran escala.

Según las estadísticas actuales, más de 10 compañías farmacéuticas están desarrollando vacunas intranasales, y cinco de ellas han llegado a las primeras fases de los ensayos clínicos⁴⁷.

CONCLUSIONES

1. Desde el descubrimiento de los coronavirus humanos en la década de -60, han surgido nuevos tipos de coronavirus que se han convertido gradualmente en una grave amenaza para la salud pública mundial.

2. Las instituciones académicas y las empresas de todo el mundo están desarrollando vacunas candidatas con calendarios de ensayos clínicos muy exigentes, debido a la urgencia de la enfermedad.
3. Las lecciones biológicas y clínicas aprendidas de las investigaciones sobre SARS-CoV y MERS-CoV, junto con la experiencia adquirida con el desarrollo de otras vacunas, han servido de guía para investigar nuevas vacunas y más prometedoras.
4. Remdesivir y Dexametasona han mostrado evidencias clínicas acortando el tiempo de recuperación y disminuyendo las tasas de mortalidad. Estas opciones de tratamiento son complementarias a las vacunas contra el SARS-CoV-2.
5. El rápido desarrollo de vacunas seguras y altamente efectivas contra las infecciones por SARS-CoV-2, es una verdadera historia de éxito y una demostración impresionante del poder de la investigación médica y básica.
6. Un hecho impactante ha sido la rápida aparición local y global de variantes de SARS-CoV-2 con diferentes propiedades de transmisión y evasión inmune, si bien esto no es motivo de gran preocupación para la comunidad científica, porque la eficacia general de las vacunas para prevenir la COVID-19 grave, las hospitalizaciones y las muertes por infecciones por SARS-CoV-2 sigue siendo notablemente alta.
7. Aunque el desarrollo de vacunas en esta pandemia ha sido increíblemente rápido, es fundamental comprobar y hacer seguimiento de la seguridad.
8. Las vacunas de ADN y ARN son las más prometedoras en términos de velocidad de desarrollo y seguridad.
9. El fármaco ideal para el tratamiento de pacientes con COVID-19 debería reunir las siguientes características:
 - administración por vía oral,
 - prevenir la progresión a COVID-19 grave,
 - ser asequible y de fácil acceso, y que funcione contra las variantes del SARS-CoV-2 y, potencialmente, incluso contra los coronavirus relacionados, como el MERS-CoV y el SARS-CoV.
10. La formulación de vacunas en polvo seco puede ayudar a mejorar la termoestabilidad de las vacunas y, en última instancia, a reducir los costos de vacunación.
11. Las vacunas son fundamentales como herramientas para acabar con la pandemia, pero los medicamentos también son estratégicos en este objetivo, como ya lo han demostrado los medicamentos antivirales desarrollados en otras enfermedades infecciosas como el VIH o el VHC.
12. Para mejorar la eficacia de las vacunas y aumentar la inmunidad de las mucosas contra las variantes actuales y futuras del SARS-CoV-2, es importante que las compañías de vacunas sigan invirtiendo en el desarrollo de vacunas de segunda generación.

13. Es muy importante seguir buscando fármacos como agentes antivirales de amplio espectro (o al menos inhibidores de pan-coronavirus) que respondan a las amenazas actuales y futuras.
14. Un obstáculo importante para la inmunidad mundial es el fuerte desequilibrio en la distribución mundial de vacunas. Mientras que los países de altos ingresos han alcanzado tasas de vacunación de hasta el 90 %, los países en desarrollo sufren de una falta de infraestructura científica, y adolecen de un suministro de vacunas, lo que favorece la aparición de nuevas ondas pandémicas devastadoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20-36.
2. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 2020;26(1):39. Published 2020 Dec 23. doi:10.3390/molecules26010039.
3. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):372. Published 2020 Mar 27. doi:10.3390/v12040372.
4. Sampieri CL, Montero H. Revisión de nuevas evidencias acerca de la posible transmisión vertical de la COVID-19 [Review of new evidence about the possible vertical transmission of coronavirus disease-2019]. *Gac Sanit.* 2022;36(2):166-172. doi:10.1016/j.gaceta.2020.06.005.
5. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol.* 2022;32(4):e2313. doi:10.1002/rmv.2313.
6. Fang E, Liu X, Li M, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):94. Published 2022 Mar 23. doi:10.1038/s41392-022-00950-y.
7. Gasmi A, Srinath S, Dadar M, et al. A global survey in the developmental landscape of possible vaccination strategies for COVID-19. *Clin Immunol.* 2022;237:108958. doi:10.1016/j.clim.2022.108958.
8. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(5):303-312. doi:10.1016/S1473-3099(06)70466-2.
9. King, A. (2012) *Virus taxonomy: Ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Oxford: Elsevier.
10. Che XY, Di B, Zhao GP, et al. A patient with asymptomatic severe acute respiratory syndrome (SARS) and antigenemia from the 2003-2004 community outbreak of SARS in Guangzhou, China. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):e1-e5. doi:10.1086/504943.
11. Fleck F. SARS virus returns to China as scientists race to find effective vaccine. *Bull World Health Organ.* 2004;82(2):152-153.
12. Liang G, Chen Q, Xu J, et al. Laboratory diagnosis of four recent sporadic cases of community-acquired SARS, Guangdong Province, China. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(10):1774-1781. doi:10.3201/eid1010.040445

13. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV-a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(3):226-236. doi:10.1038/nrmicro.20090.
14. Martín-Garrido I, Medrano-Ortega FJ. Más allá de la infección aguda por SARS-CoV-2: un nuevo desafío para la Medicina Interna [Beyond acute SARS-CoV-2 infection: A new challenge for Internal Medicine]. *Rev Clin Esp.* 2022;222(3):176-179. doi:10.1016/j.rce.2021.09.005.
15. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline [published correction appears in *BMJ*]. 2022 Jan 19;376:o126]. *BMJ.* 2021;372:n136. Published 2021 Jan 22. doi:10.1136/bmj.n136.
16. Cruz-Piqueras M, Hortal-Carmona J. La historia se repite: una ética para dos pandemias. *Rev Esp Salud Pública.* 2022; 96: 5 de octubre. e202210063.
17. *Evaluación y Autorización de Vacunas (2021) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.* Available at: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%919119/vacunas-contra-la-covid%E2%80%919119/evaluacion-y-autorizacion-de-vacunas/> (Accessed: February 5, 2023).
18. Rodríguez Hernández C, Sanz Moreno L. Inmunidad frente a SARS-CoV-2: caminando hacia la vacunación [Immunity against SARS-CoV-2: walking to the vaccination]. *Rev Esp Quimioter.* 2020;33(6):392-398. doi:10.37201/req/086.2020.
19. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):104. Published 2020 Dec 20. doi:10.1186/s12929-020-00695-2.
20. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
21. Krijnse-Locker J, Ericsson M, Rottier PJ, Griffiths G. Characterization of the budding compartment of mouse hepatitis virus: evidence that transport from the RER to the Golgi complex requires only one vesicular transport step. *J Cell Biol.* 1994;124(1-2):55-70. doi:10.1083/jcb.124.1.55
22. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
23. Picazo JJ. Vacuna frente al COVID-19 [Vaccine against COVID-19]. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34(6):559-598. doi:10.37201/req/085.2021.
24. Günl F, Mecate-Zambrano A, Rehländer S, Hinse S, Ludwig S, Brunotte L. Shooting at a Moving Target-Effectiveness and Emerging Challenges for SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Vaccines (Basel).* 2021;9(10):1052. Published 2021 Sep 22. doi:10.3390/vaccines9101052.
25. Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness [published correction appears in *Nature*. 2021 Jul;595(7865):E1]. *Nature.* 2021;592(7852):116-121. doi:10.1038/s41586-020-2895-3
26. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1678-1685. Published 2020 Mar 15. doi:10.7150/ijbs.45053
27. Soraci L, Lattanzio F, Soraci G, et al. COVID-19 Vaccines: Current and Future Perspectives. *Vaccines (Basel).* 2022;10(4):608. Published 2022 Apr 13. doi:10.3390/vaccines10040608.

28. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27(2):taaa021. doi:10.1093/jtm/taaa021.
29. Weinberger B. Impfung gegen coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Vaccination against coronavirus disease 2019 (COVID-19)]. *Z Gerontol Geriatr.* 2022;55(7):558-563. doi:10.1007/s00391-022-02102-x.
30. Kim S. COVID-19 Drug Development. *J Microbiol Biotechnol.* 2022;32(1):1-5. doi:10.4014/jmb.2110.10029.
31. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci.* 2022;18(12):4768-4780. Published 2022 Jul 11. doi:10.7150/ijbs.75056.
32. López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa [Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review]. *Rev Clin Esp.* 2022;222(4):241-250. doi:10.1016/j.rce.2021.10.003.
33. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci.* 2022;18(12):4768-4780. Published 2022 Jul 11. doi:10.7150/ijbs.75056.
34. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022;226(9):1593-1607. doi:10.1093/infdis/jiac136.
35. González-Calle D, Eiros R, Sánchez PL. The heart and SARS-CoV-2. Corazón y SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc).* 2022;159(9):440-446. doi:10.1016/j.medcli.2022.07.002.
36. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7):722-725. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0878
37. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19 [Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19]. *Medicine (Madr).* 2021;13(33):1917-1931. doi:10.1016/j.med.2021.05.005.
38. Griffin DO, Brennan-Rieder D, Ngo B, et al. The Importance of Understanding the Stages of COVID-19 in Treatment and Trials. *AIDS Rev.* 2021;23(1):40-47. doi:10.24875/AIDSRev.200001261
39. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):eal3653. doi:10.1126/scitranslmed.aal3653.
40. Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2 [Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2]. *Rev Esp Quimioter.* 2020;33(3):176-179. doi:10.37201/req/028.2020
41. Vita S, Rosati S, Ascoli Bartoli T, et al. Monoclonal Antibodies for Pre- and Postexposure Prophylaxis of COVID-19: Review of the Literature. *Pathogens.* 2022;11(8):882. Published 2022 Aug 5. doi:10.3390/pathogens11080882
42. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO 3rd. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(6):225. Published 2020 Aug 5. doi:10.1208/s12249-020-01744-7
43. Offit PA. The Cutter incident, 50 years later. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1411-1412. doi:10.1056/NEJMp048180
44. Palomo-Palomo C, Guerra-Estévez D, Parrado-González A, Estaire-Gutiérrez J, Reyes-Malia M, Romero-Alonso MM. Reactogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer-BioNTech) against COVID-19 in workers of a tertiary hospital. Reactogeni-

- cidad de la vacuna de ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a COVID-19 en trabajadores de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp.* 2022;46(3):152-156. Published 2022 Mar 4.
45. Kulkarni PS, Raut SK, Dhare RM. A post-marketing surveillance study of a human live-virus pandemic influenza A (H1N1) vaccine (Nasovac (®)) in India. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(1):122-124. doi:10.4161/hv.22317.
 46. Trilla A, Vilella A. Vaccination against COVID 19: One world, one health. Vacunación contra la COVID-19: Un mundo, una salud. *Farm Hosp.* 2022;46(1):1-2. Published 2022 Jan 14.
 47. Dhama K, Dhawan M, Tiwari R, et al. COVID-19 intranasal vaccines: current progress, advantages, prospects, and challenges. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(5):2045853. doi:10.1080/21645515.2022.2045853.
 48. Morón-Duarte LS, Chacón KR, Gutiérrez MP, De La Hoz IH, Yomayusa N. Efficacy and safety of four COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection: A rapid review. Eficacia y seguridad de cuatro COVID-19 vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2: una revisión rápida. *Biomedica.* 2022;42(Sp. 2):19-31. Published 2022 Oct 31. doi:10.7705/biomedica.6254.
 49. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression [published correction appears in *Lancet.* 2022 Apr 4;]. *Lancet.* 2022;399(10328):924-944. doi:10.1016/S0140-6736(22)00152-0
 50. Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med.* 2022;386(4):340-350. doi:10.1056/NEJMoa2115481.
 51. Rueda-Fernández M, Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, González-Acedo A, Ramos-Torrecillas J, Illescas-Montes R. The current status of COVID-19 vaccines. A scoping review [published online ahead of print, 2022 Aug 19]. *Drug Discov Today.* 2022;27(11):103336. doi:10.1016/j.drudis.2022.08.004
 52. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/vacunas-contra-la-covid%E2%80%9119/comirnaty/>
 53. Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation [published correction appears in *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Sep 21;:]. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(11):817-838. doi:10.1038/s41573-021-00283-5.
 54. Moreno-García, E. *et al.* (2021) “Tocilizumab reduces the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-COV-2 infection,” *Revista Española de Quimioterapia*, 34(3), pp. 238–244. Available at: <https://doi.org/10.37201/req/037.2021>.
 55. Ibrahim N, Chaltiel D, Hill C. Vaccins contre la Covid-19 disponibles en Europe, nouvelles données. *La Revue du Praticien* 2021;71(8):819-26.
 56. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (no date) *Cima :: Resultados de la Búsqueda de Medicamentos*, . Available at: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (Accessed: February 5, 2023).
 57. Ibáñez Guelfenbein Carolina, Torres Torretti Juan Pablo, Santolaya de Pablo María Elena. SARS CoV-2 Vaccine studies currently in phase III. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2021 Feb [cited 2023 Feb 05]; 38(1): 88-98. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000100088&lng=en.

Edición patrocinada por:



Colegio
Oficial
Farmacéuticos
Zaragoza