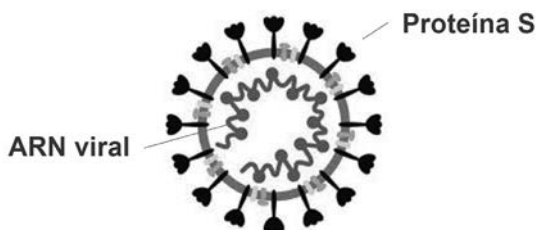


100 Preguntas / 100 Respuestas

COVID 19:

**Fármacos y Excipientes
de las vacunas**



SARS-CoV-2

Dr. Fernando Rius Alarcó
Dr. Octavio Diez Sales

COVID 19: Fármacos y Excipientes de las vacunas
100 Preguntas / 100 Respuestas
Dr. Fernando Rius Alarcó y Dr. Octavio Diez Sales

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea éste electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del autor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (Art. 270 y siguientes del Código Penal).

© Dr. Fernando Rius Alarcó y Dr. Octavio Diez Sales, 2023

Segunda edición: mayo 2023

ISBN: 978-84-19256-50-8

Dep. Legal: AS-00252-2023

Impreso en España

A los pacientes, además, por su paciencia

PREÁMBULO

Algo que podemos comprobar en el mundo en que vivimos es que los medicamentos permiten hacer crónicas enfermedades que hasta hace poco cursaban con escasa expectativa de vida. Posibilitan no solo prolongar la vida, también mejorar la calidad de la misma durante el tiempo que se mantenga la cronicidad del tratamiento.

Enfermedades que antes requerían de intervenciones quirúrgicas, no siempre seguras ni de clara eficacia demostrada, tienen hoy solución gracias al desarrollo de nuevos fármacos. Estas ideas las comparten y expresan de alguna manera los actuales tratados de Farmacología, esto es los textos vigentes que recogen, entre otros aspectos, la disposición, uso y consecuencias de la utilización de los diferentes medicamentos comercializados hasta el momento.

Las vacunas más seguras y eficaces de las que hoy disponemos, lamentablemente son víctimas de su propio éxito. Al erradicarse diversas enfermedades casi nadie, ni médicos ni pacientes, se acuerdan de lo terribles que eran y de los millones de muertos que han provocado. El olvido y el desconocimiento no son buenos compañeros de viaje, aquí tenemos una muestra de ello.

Todos los medicamentos tienen efectos adversos, generalmente conocidos y los usamos porque su beneficio supera, con creces, las posibles consecuencias indeseadas. Valga como ejemplo el paracetamol, uno de los fármacos que más se utiliza en la actualidad y que

se caracteriza, entre otras cosas, por su elevada toxicidad cuando su empleo es incorrecto.

Si aceptásemos, en principio, estas consideraciones no existirían los comportamientos y decisiones tan diferentes, respetables por otra parte, que hoy encontramos en estos “tiempos de vacunación”.

Así, no todos los autores opinan igual; el desarrollo de sensibles pruebas diagnósticas, la creciente especialización de profesionales de la medicina y la posibilidad de disponer de un amplio arsenal terapéutico en los países de ingresos altos, pueden llevar a una sobremedicación hasta el punto de que los medicamentos serían la tercera causa de muerte por detrás de las enfermedades cardíacas y el cáncer, según muestran ciertos estudios llevados a cabo en Europa y América del Norte. En este sentido se han citado a los denominados psicofármacos, como tranquilizantes, antidepresivos, etc. que constituirían la tercera causa de muerte.

Incluyamos en este ciertamente oscuro contexto a las grandes industrias farmacéuticas. No es precisamente tranquilizador el hecho de que algunas noticias oficiales sobre vacunación, como las divulgadas por los diferentes sistemas nacionales de salud e incluso por la propia Organización Mundial de la Salud (OMS), se basen en los resultados de estudios financiados por las mismas empresas farmacéuticas, ni el de que algunos de los implicados tengan conflictos de intereses por su relación con los laboratorios fabricantes de vacunas. También se ha cuestionado que los ensayos clínicos previos y obligatorios a cualquier autorización de un medicamento se hayan llevado a cabo, en estos casos, acordes a las normativas vigentes.

La complicación crece cuando nos referimos a las vacunas, pues presentan diferencias importantes respecto a otros medicamentos. Es un hecho conocido que su eficacia puede variar a lo largo del tiempo. Pueden aparecer mutaciones, cambios en los virus y bacterias sin olvidarnos de la diversidad, desde genética hasta ambiental, que muestra la población humana.

Consecuencia evidente es la duda que todo esto genera entre nosotros. Es excesiva la información; las redes sociales influyen notablemente, a veces de manera incorrecta, insuficiente o interesada, pudiendo afectar al individuo y repercutiéndole, más allá de que

acepte o no la vacuna, en una peor evolución de cualquier patología previa que padeciese e incluso causársela de nuevo, como trastornos cardíacos o psiquiátricos.

Añadamos a esto la complejidad y diferente comportamiento de nuestro sistema inmunitario encargado de responder, en este caso, a la vacuna. Las preguntas que podemos formularnos son tan variadas como lógicas.

Quedaría justificado, en consecuencia, el movimiento anti vacuna o negacionista. El término “vacunación”, puede provocar una inquietud en los padres. La proliferación de medios de difusión, las denominadas redes sociales, la divulgación de libros, películas, etc., muestran opiniones que incitan a llevar, a parte de la población, desde la duda hasta la incorporación a un movimiento negacionista.

Dar información concisa, objetiva y documentada, es la intención de los autores al escribir la presente publicación. Se han omitido detalles y hay evidentes carencias; somos conscientes de que la comunicación es insuficiente, se ha recurrido a procesos, desarrollos y resultados protegidos bajo patentes, todo lo cual responde a la petición de los servicios de seguridad responsables de la protección de datos de las empresas fabricantes de estas vacunas.

Covid 19: Fármacos y excipientes de vacunas se publica poco después que ***Covid 19: Desarrollo y formulación de las vacunas***. Las previsible novedades aparecidas en los últimos meses, como la autorización por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de recientes vacunas aconsejan la actualización del referido anterior contenido.

Dos conceptos tan breves como complejos, *fármacos y excipientes*, reflejan actualmente siglos de investigación de la ciencia médica. Efectivamente el *ARNm*, hasta la fecha, no había sido posible utilizarlo como medicamento en seres humanos. *Excipientes*: unas nanopartículas lipídicas han posibilitado la administración segura de estos novedosos medicamentos. Dos concisos vocablos que ahora pueden suponer el inicio de una nueva era en los tratamientos farmacológicos.

Dada la velocidad, abundancia y disparidad de las noticias y comprobados los dos extremos tan distintos, en ocasiones manipulados

y bien documentados entre los que nos encontramos, parece oportuno recordar las palabras de Aristóteles:

“La virtud es el término medio entre dos extremos que serían viciosos”.

Constituye la presente edición un borrador sujeto a sus correspondientes actualizaciones tras el conocimiento e incorporación, en su caso, de nuevos datos. Nos daremos por satisfechos si el lector, tras leer el contenido del mismo, muestra una respuesta reflexiva y coherente.

Lo deseamos.

Los autores.

1. VACUNAS

1.1. Historia de las vacunas

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) se entiende por vacuna cualquier preparación farmacéutica destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. El método más habitual para administrar las vacunas es por la vía parenteral (intramuscular); existen, además, otras vías como la oral, intranasal, etc.

Las vacunas son la forma más eficaz de prevenir millones de casos de enfermedad, discapacidad o muerte. Gracias a ellas, además de erradicar la viruela en 1980, se han podido controlar otras enfermedades infecciosas como la rabia, cólera, tétanos, difteria, peste, tuberculosis, tífus, poliomielitis, sarampión, paperas, rubéola, meningitis, hepatitis A y B, gripe, etc.

En los últimos años, coincidiendo con la presente pandemia (2020) se ha manifestado el movimiento antivacuna, esto es, personas que se oponen a la vacunación. En el año 2019 y coincidiendo con el lamentable resurgir del sarampión en todo el mundo (se han notificado más de 140.000 muertes), la OMS catalogó esta actitud negativista como una de las diez principales amenazas para la salud del mundo.

Las vacunas, cuya historia comenzó hace algo más de 200 años con el descubrimiento de Edward Jenner (1796) es uno de los ma-

yores logros de la sanidad, junto con la incorporación de medidas higiénicas (antisépticos) y de los antibióticos, de forma que han permitido prolongar, tan solo y lamentablemente en los países más desarrollados, la esperanza de vida de la población. Los programas de inmunización son indispensables, aunque desgraciadamente no llegan siempre a los más necesitados. Son evidentes las dificultades que a veces suceden, como en este tiempo con la vacuna para la Covid 19; es necesario mantener una cadena de frío para su distribución, especialmente para las vacunas de ARNm (Pfizer/BioNTech y Moderna), que permita entregar el medicamento estable (alcance intacto del organismo), seguro (no provoque toxicidad) y eficaz (produzca el efecto deseado).

Existen antecedentes de vacunas desde el siglo VII, cuando los monjes budistas indios ingerían veneno de serpiente para hacerse inmunes a sus efectos. Ya en el siglo X, en China, se practicaba la variolización, que consistía en someter la mezcla de las pústulas y el almizcle a un proceso de ahumado con el fin de disminuir su virulencia, para posteriormente inocularlas.



Figura 1.1. Imagen de Edward Jenner (1796) inoculando la vacuna de la viruela al niño J. Phipps [https://historia.nationalgeographic.com.es/medio/2019/05/14/edward-jenner-vacunando_b9fd6afc_1200x630.jpg].

El considerado inventor de la primera vacuna fue Edward Jenner, que en 1796 inyectó al niño James Phipps la linfa de una pústula de viruela obtenida de la ordeñadora Sarah Nelmes, la cual aseguraba que no podía enfermar por ya haber sido infectada por la viruela del ganado vacuno. Como resultado, cuando al niño se le inoculó un preparado con viruela humana, nunca contrajo la enfermedad (Figura 1.1).

Desde que Jenner descubriera ese método de inmunización, se han obtenido numerosas vacunas entre las que destacan la de la rabia, descubierta por Louis Pasteur en 1885 y contra el cólera, también ese mismo año por el español Jaime Ferrán; algunas más actuales como la vacuna frente al meningococo C (1968) y meningococo A (1976) por Gotschlic. Asimismo, en 1976 por Maupas y Hilleman la vacuna contra la hepatitis B. Evidentemente, las políticas sanitarias sobre la vacunación son necesarias, de este modo la viruela ha podido ser erradicada en 1980 (Informe Organización Mundial de la Salud, 2020).

En 1857 Louis Pasteur (Figura 1.2) demuestra que las infecciones están relacionadas con los microorganismos que se pueden cultivar y por lo tanto, estudiar. En 1880 comprueba que es posible protegerse de las enfermedades infecciosas mediante la inyección de gérmenes atenuados, después de ensayos con resultados favorables tratando enfermedades en animales, como el cólera de las gallinas. En 1885 aplica su tratamiento al joven Joseph Meister, quien había estado expuesto al virus de la rabia y lo salva. En los 15 meses siguientes más de 2.500 víctimas de mordeduras de perros rabiosos fueron tratadas con éxito de la misma manera.

Sin embargo, la denominación de “vacuna” no se introdujo hasta unos años posteriores, habría que esperar al Congreso Internacional de Medicina de Londres en 1881, cuando el término fue acuñado por Louis Pasteur (Tuells & Duro, 2011), en honor a los experimentos realizados con las vacas por Jenner.

Figura 1.2. Foto de archivo de Louis Pasteur sosteniendo unos conejos utilizados para el desarrollo de la vacuna contra la rabia [Jackson, A. C. (2013). Rabies: Scientific Basis of the Disease and Its Management. Academic Press].



Figura 1.3. Inoculación de pus de vaca en el Hospital de Niños Pobres de Barcelona, hacia 1890. / CC Ayuntamiento de Barcelona [https://elpais.com/elpais/2017/08/24/ciencia/1503587279_312148.html].



A finales del siglo XIX, la incidencia de la viruela había disminuido notablemente pese a los problemas importantes con los que se encontró (Figura 1.3): reticencias de sectores de la población a vacunarse, problemas de producción, conservación y distribución de la linfa vacunal, desigual impulso de las campañas de vacunación así como la constatación de algunos efectos adversos que generaron intensos debates científicos.

Otro ejemplo histórico es el de la vacuna frente la polio. Las epidemias de esta enfermedad impactaban socialmente por las graves secuelas de su forma paralítica presentes en sus víctimas, mayoritariamente población infantil. El desarrollo de dos vacunas efectivas, la inyectable de Salk en 1955 y la oral de Sabin en 1961, supuso un avance sustancial en la prevención de esta enfermedad.

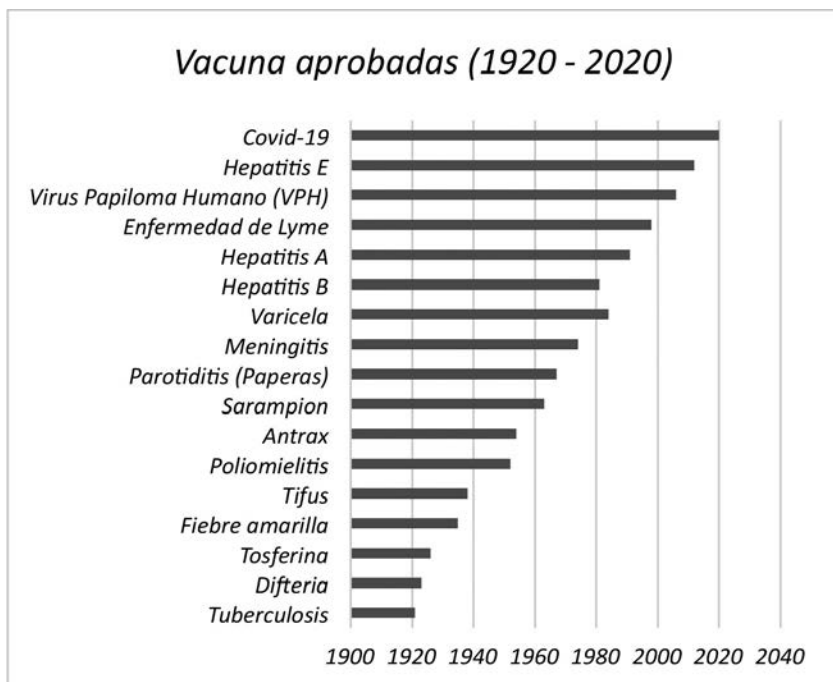


Figura 1.4. Principales vacunas aprobadas entre el Siglo XX y el XXI.

Entre los descubrimientos de las vacunas de la viruela y la de la polio tuvieron lugar otros de gran importancia como la antirrábica, anticolérica, antidiférica, antituberculosa, etc. Posteriormente, desde la década de 1960 la disponibilidad de las vacunas aumentó con las del sarampión, paperas, rubeola (triple vírica), hepatitis A y B, etc. (Figura 1.4).

Finalmente, la reciente historia muestra que una cuestión fundamental para la buena salud es el acceso a las vacunas mediante:

- la implantación de los calendarios de vacunación infantil,
- la administración gratuita dentro del sistema sanitario público,
- y el mantenimiento de una cadena de frío para su correcta distribución.

Todo ello ha tenido un papel clave en la prevención de enfermedades infectocontagiosas.

1.2. Tipos de vacunas

Las vacunas actúan induciendo al sistema inmunitario a reconocer ciertos virus, bacterias o toxoides. Tras recibir una vacuna, el organismo estará más preparado para defenderse cuando contacte de nuevo con el patógeno. Las vacunas ayudan a evitar o reducir la gravedad de una enfermedad si se está expuesto al virus o bacteria que la provoca.

La investigación que hay detrás de muchos tipos de vacunas ha existido durante décadas. Se emplean diversas técnicas diferentes para su fabricación y cada una de ellas lo hace de una forma específica:

- *Vacunas vivas atenuadas*: utilizan una forma debilitada del virus que causa la enfermedad. Crean una respuesta inmunitaria fuerte y de larga duración. Una o dos dosis pueden proteger durante toda la vida contra un patógeno y así la enfermedad que causa, por ejemplo sarampión, paperas, rubéola, viruela, varicela o fiebre amarilla.
- *Vacunas inactivadas*: se parte de un microorganismo muerto que causa la enfermedad. No suelen proporcionar una inmunidad tan fuerte como la de las vacunas vivas. Normalmente, requieran varias dosis con el tiempo (vacunas de refuerzo) para alcanzar una inmunidad continua. Protegen contra la hepatitis A, gripe, polio o rabia. Recientemente la vacuna Valneva, la sexta aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la Covid-19.
- *Vacunas de vector viral*: este tipo de vacuna utiliza un virus

inofensivo denominado “vector”. Es como un vehículo que lleva instrucciones a las células sobre cómo crear defensas para combatir una enfermedad en concreto. Se han realizado y publicado numerosos estudios científicos acerca de las vacunas vectoriales víricas que existen. Algunas utilizadas recientemente para los brotes de Ébola contienen vectores víricos. Actualmente, se están haciendo estudios para comprobar si se pueden utilizar para prevenir enfermedades infecciosas como la fiebre de Zika, la gripe, la infección por el VIH; es el caso de las actuales vacunas para la Covid 19 (AstraZeneca y Janssen).

- *Vacunas con toxoides*: emplean una toxina (producto nocivo) fabricada a partir del germen que causa la enfermedad. Crean inmunidad a ciertas partes del germen en lugar de al germen en sí y la respuesta inmunitaria va dirigida a la toxina. Es posible que necesiten dosis de refuerzo para mantener la inmunidad y se utilizan, por ejemplo, para proteger contra la difteria o el tétanos.
- *Vacunas de subunidades*: en lugar de usar el virus completo, las vacunas de subunidad consideran únicamente pequeños fragmentos de un virus. Estos fragmentos no pueden contagiar la enfermedad puesto que se tratan de una parte específica del germen como una proteína, azúcar o cápsula (una carcasa que rodea al germen) y ofrecen una respuesta inmunitaria muy fuerte. Pueden emplearse en prácticamente cualquier persona que las necesite, incluso en aquellas con sistemas inmunitarios debilitados o problemas de salud crónicos. Los investigadores crearon una vacuna de subunidad por primera vez en la década de 1980 para ayudar a prevenir la hepatitis B. Esta tecnología también se ha utilizado en otras vacunas, como la del herpes zóster y el virus del papiloma humano (VPH). Novavax se basa en la misma tecnología, ya consolidada, para desarrollar su vacuna frente al Covid-19. La principal limitación es que, con frecuencia, requiere dosis de refuerzo.

- *Vacunas de ARN mensajero*: son un tipo nuevo de vacuna. La misma enseña a nuestras células a fabricar una proteína que imita a la que hay en la superficie del virus que utiliza para infectar. Una vez que nuestro organismo ha creado la proteína, el sistema inmunitario aprende a reconocerla como un blanco y se prepara para combatir el virus real cuando este aparezca. Es el caso de las vacunas de ARNm, Pfizer/BioNTech y Moderna, desarrolladas actualmente para fabricar algunas de las vacunas contra la Covid-19. Asimismo, se ha estudiado su uso contra otras enfermedades, como el ébola y la fiebre de Zika.

1.3. Virus

Son unos microorganismos infecciosos que constan de un segmento de ácido nucleico, ADN o ARN, envuelto por una cubierta proteica.

La palabra virus proviene del latín “*virus*”, en griego *ἰός* “toxina” o “*veneno*”. Sin embargo, los antiguos griegos no fueron los descubridores de estos pequeños agentes infecciosos. El primer acercamiento de los médicos a los virus fue, en el siglo XIX, gracias a la “*Teoría Germinal de las Enfermedades*” de Louis Pasteur, quien había estado trabajando con la enfermedad de la rabia y sabía que se transmitía a humanos por la mordedura de un perro infectado. Sin embargo, Pasteur fue incapaz de ver el agente infeccioso. Este investigador elaboró una teoría en la que defendía que las enfermedades estaban causadas por “*pequeños agentes infecciosos*” que se reproducían en el interior de un organismo y se propagaban a otras personas haciéndolas enfermar. No estaba muy equivocado, aunque su definición de germen incluía más cosas que los virus, bacterias, hongos, etc.

El primer virus que se describió como tal fue el del mosaico del tabaco, en 1899. El biólogo ruso Dimitri Ivanovski experimentando con plantas del tabaco había filtrado extractos de hojas infectadas del mismo a través de un filtro Chamberland, capaz de separar agentes infecciosos bacterianos. El científico ruso observó

que, tras dicho proceso, los extractos seguían siendo infecciosos y lo asoció a algún tipo de toxina liberada por bacterias patógenas. Sin embargo, el microbiólogo Martinus Beijerinck al repetir los experimentos, vio que no era así, sino que se trataba de un nuevo tipo de agente infeccioso que bautizó como “virus” o “germen viviente soluble”.

De igual manera que existen virus cuyo material genético está organizado en forma de ADN, otros utilizan el ARN para ello. Entre los virus de ARN (clasificación de Baltimore) se incluyen: los ARN bicatenario (Grupo III), ARN monocatenario positivo (Grupo IV), ARN monocatenario negativo (Grupo V) y ARN monocatenario retrotranscrito (Grupo VI).

En el tipo de virus *grupo IV*, las moléculas de ARN monocatenario son de polaridad positiva, propiedad importante ya que la polaridad del ARNm celular también lo es. De esta forma llegan con ventaja a la célula y pueden ser traducidos directamente. Ejemplos son los virus del mosaico del tabaco, hepatitis A, fiebre amarilla, resfriado común y *el coronavirus*, recientemente descubierto, *SARS-CoV-2* causante de la *enfermedad Covid-19*.

Los Coronavirus pertenecen al orden de los Nidovirales, familia Coronaviridae y subfamilia Coronavirinae. En la Tabla 1.1 se indican los diferentes tipos de coronavirus humanos y el hospedador natural e intermediario.

Se muestran como partículas esféricas con diámetros entre 0,06 y 0,14 μm , promedio aproximado de 0,125 μm , medidos con un microscopio electrónico (Zhu et al, 2020) siendo los más grandes de los virus ARN (Figura 1.5).

Los siete coronavirus que infectan a los humanos se denominan HCoV (coronavirus humano); pertenecen a los géneros Alfacoronavirus (HCoV-229E y HCoVNL63) y Betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2). Tanto los alfacoronavirus como los betacoronavirus infectan principalmente a los mamíferos, mientras que los virus de los géneros Gammacoronavirus y Deltacoronavirus infectan a las aves y mamíferos (Woo et al, 2012). El género Betacoronavirus se divide, además, en varios subgéneros incluyendo Sarbecovirus,

Género	Hospedador natural	Subgénero	Especies	Hospedador intermediario
Alphacoronavirus	Mamíferos dominante		HCoV-229E HCoV-NL63	Camellos
Betacoronavirus	Mamíferos dominante	Embedovirus Hibecovirus Merbecovirus Nabecovirus Sarbecovirus	HCoV-OC43 HCoV-HKU1 MERS-CoV SARS-CoV1 SARS-CoV2	Bovino Dromedario Civeta Pangolin
Gammacoronavirus	Pájaros dominante, mamíferos			
Deltacoronavirus	Pájaros dominante, mamíferos			

Tabla 1.1. Clasificación de los coronavirus humanos (recientemente se ha sugerido que en lugar del Pangolín puede haber sido un perro Mapache el hospedador intermediario).

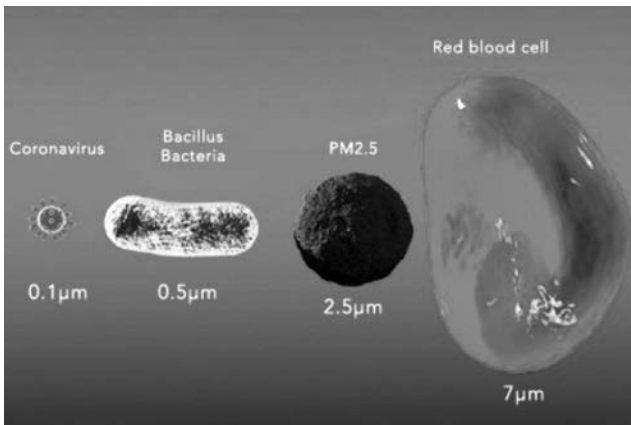


Figura 1.5. Estudio comparativo de tamaños entre un eritrocito (célula de la sangre), partículas atmosféricas (PM2,5), una bacteria y un coronavirus[modificado de <https://abcdust.net/cual-es-el-tamano-de-un-virion-deco-vid-19-en-relacion-con-el-mp10-2-5/?lang=es>].

Hibecovirus, Nobecovirus, Merbecovirus y Embecovirus (Hu et al., 2021). De los cinco HCoV, los betacoronavirus MERS-CoV es un merbecovirus, mientras que tanto HCoV-OC43 como HCoV-HKU1 son embecovirus. Se deduce de la secuenciación del genoma completo que tanto el SARS-CoV-1 como el SARS-CoV-2 están en el subgénero Sarbecovirus y comparten el 79% de similitud genética a nivel de nucleótidos (Zhou et al., 2020).

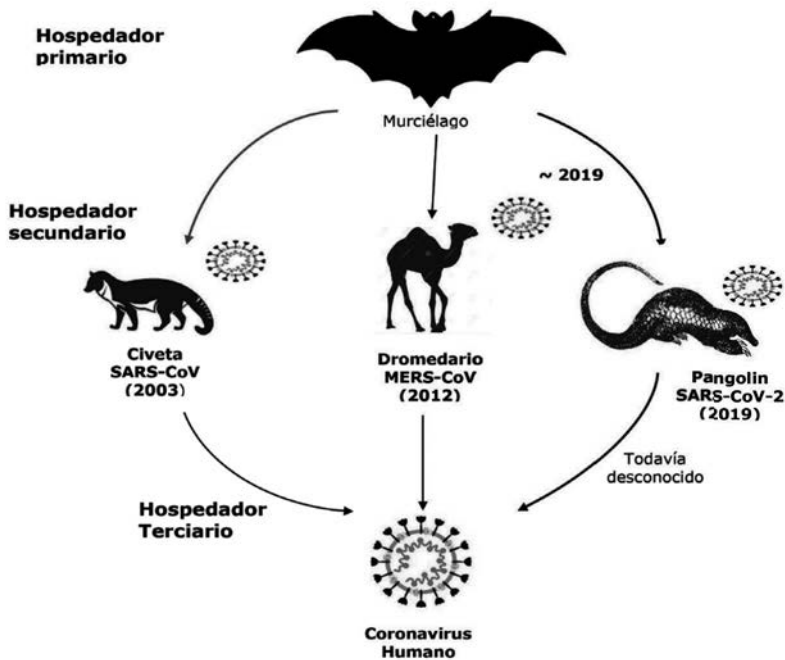


Figura 1.6. Diferentes hospedadores en la transmisión del SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV. Recientemente se ha sugerido que podría ser un perro Mapache, en lugar del Pangolín, el hospedador intermedio.

La similitud genética es extremadamente alta (96 %) entre el SARS-CoV-2 y un coronavirus de murciélago (Figura 1.6) relacionado con el SARS lo que indica que el SARS-CoV-2 podría haberse originado en los murciélagos (Zhou et al., 2021). No obstante, existen dudas de que el hospedador intermedio sea el Pangolín (Kirtipal et al, 2020) (Figura 1.6).

1.4. SARS-CoV-2: estructura y genética

A principios del 2020, tras el incremento de contagios por SARS-CoV-2 procedentes del continente asiático, la Organización Mundial de Salud (OMS) dio a conocer el nombre de la enfermedad que comenzó a propagarse en la ciudad de Wuhan, China, y que provocó cierto desconcierto a los expertos en salud:

“Tenemos un nombre para la enfermedad: es covid-19”, dijo el director de la OMS, Tedros Adhanom.

De acuerdo a la explicación de la OMS, el nuevo nombre se toma de las palabras “corona” (co), “virus” (vi) y disease (enfermedad en inglés) (d), mientras que 19 representa el año en que surgió (el brote se informó a la OMS el 31 de diciembre de 2019) (Figura 1.7).

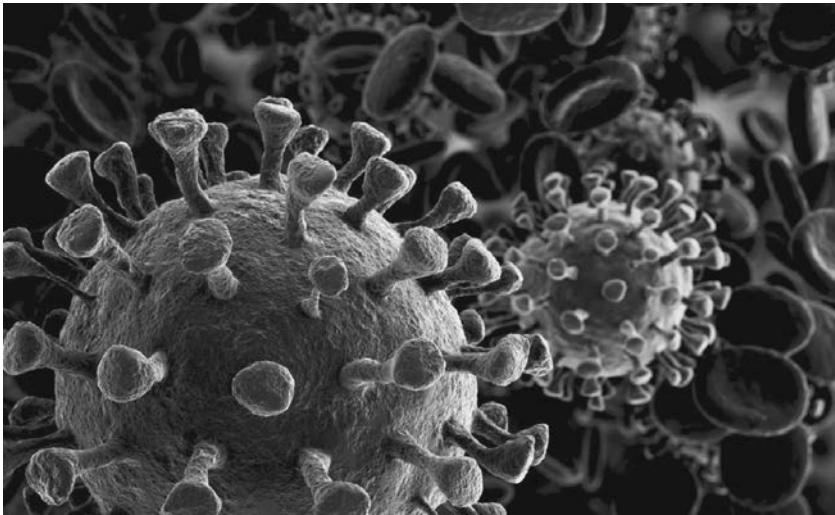


Figura 1.7. Imagen SARS-CoV-2 [<https://hospital.vallhebron.com/es/asistencia/enfermedades/coronavirus-sars-cov-2>].

Al virus, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) lo denominó SARS-CoV-2, un miembro de la familia de los Coronaviridae, como se indica en el apartado anterior.

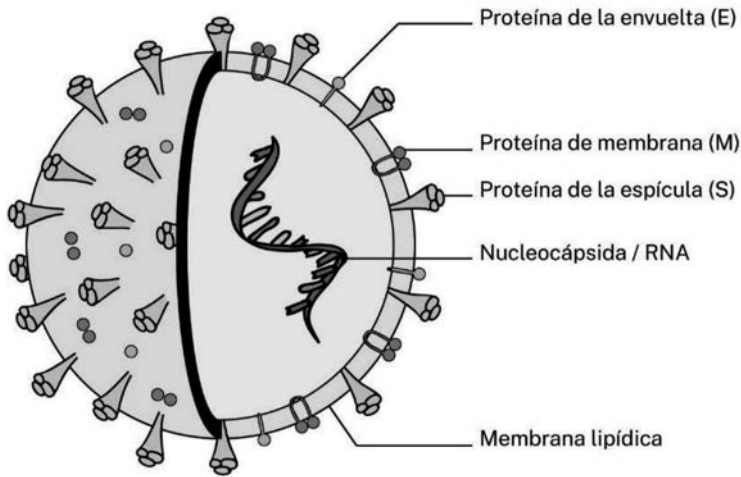


Figura 1.8. Estructura del SARS-CoV-2 con ARN como material genético [<https://www.adnstitut.com/que-es-el-coronavirus-n-19-es>].

El SARS-CoV-2 tiene un tamaño de unos 100 nanómetros y su material genético o genoma consiste en una cadena simple de ARN. La cápside que protege está envuelta por una membrana de lípidos con diversas proteínas insertadas en ella, entre la que se encuentra la proteína espícula o “*spike*”, también conocida como proteína “S”, que forma las espículas tan características de este virus y le servirá para poder infectar a las células humanas y de otros animales (Figura 1.8).

El genoma de los coronavirus es el más grande de los virus ARN conocidos. El ARN tiene un alfabeto de solo cuatro letras: A, C, G, U, que combina para producir las diferentes proteínas estructurales que formarán la cápside y la envoltura lipídica. Además, los coronavirus codifican dos tipos de enzimas: las polimerasas y las proteasas. La polimerasa viral es la responsable de replicar el mensaje genético haciendo miles de copias de las 30.000 letras de su genoma y las proteasas participan en la construcción estructural de las partículas víricas.

Los virus son microorganismos obligados a vivir dentro de las células, no pueden replicarse por sí mismos. Utilizan la maquinaria enzimática de las mismas para dividirse y formar más virus. Por ello tienen que entrar en el interior de la célula a través de ciertos receptores o puertas situados en la membrana celular.

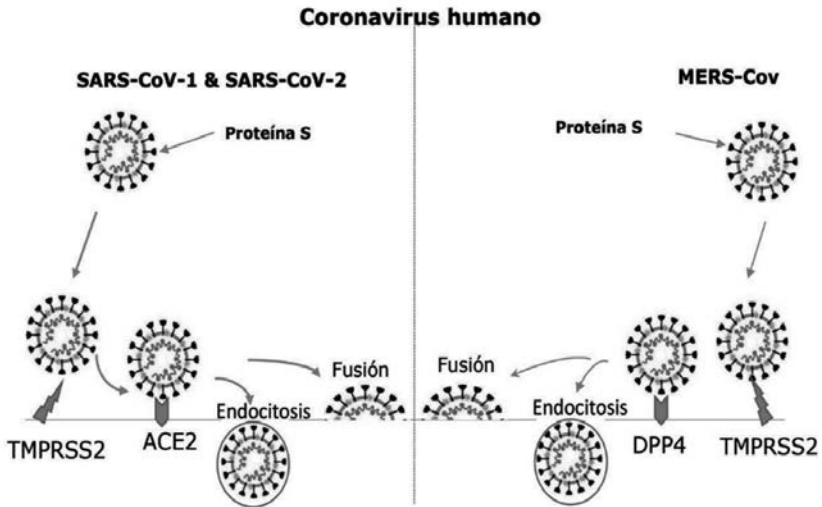


Figura 1.9. Representación del mecanismo de entrada (endocitosis y fusión) en la célula para los Coronavirus MERS-CoV, SARS-CoV-1 y SARS-Cov-2.

De esta forma, SARS-CoV 1 y SARS-CoV-2 mediante la proteína espícula (S), interactúan con el receptor enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) que se encuentra en la mucosa respiratoria, digestiva, vasos sanguíneos, etc, comenzando así la infección. A más receptores, en principio, mayor riesgo de infección grave, lo que podría explicar que la obesidad (exceso de grasa abdominal) actúa como factor de riesgo en esta población.

En la Figura 1.9 se muestra la diferencia en el tipo de receptor: ACE2 para el SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 y DPP4 en el caso del MERS-CoV. De cualquier forma, la proteasa que permite la entrada es la denominada Serina Proteasa Transmembrana 2 (TMPRSS2).

El nuevo virus, SARS-CoV-2, se propaga mucho más fácilmente que el que causó el síndrome respiratorio agudo grave responsable de la epidemia de 2002, SARS-CoV-1, (también un coronavirus) y ha infectado diez veces más a las personas que por entonces contrajeron este SARS. En el caso del SARS-CoV-2 después de la unión al receptor ACE2 es necesaria la participación de la TMPRSS2, así como de la furina que permiten que la puerta de la membrana celular abra el paso al virus (Figura 1.10). Cuando actúa la furina, la proteína S del SARS-CoV-2 se vuelve más infectiva y aumenta su virulencia. Este receptor (ACE 2) se expresa en numerosos tejidos humanos, incluidos los pulmones, el hígado y el intestino delgado, lo que significa que el virus tiene el potencial de atacar múltiples

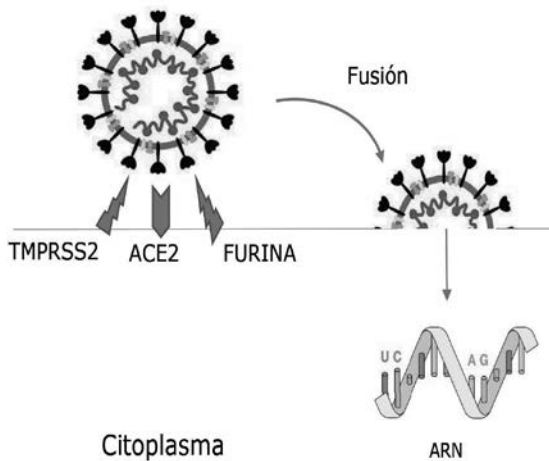


Figura 1.10. Mecanismo de entrada del SARS-CoV 2 en las células infectadas (Fusión y Endocitosis). Destaca la importancia del receptor ACE2 y de las proteasas TMPRSS2 y furina a nivel de la membrana celular.

órganos y probablemente esto permite al SARS-CoV2 infectar con mucha más facilidad tipos celulares que su predecesor SARS-CoV-1 no puede invadir.

Mediante estos mecanismos (Figura 1.10) el coronavirus se introduce en la célula huésped por fusión y/o endocitosis con la membrana celular.

La inhibición de la furina impediría la activación de la proteína de espiga (S) del SARS-CoV-2, suprimiendo la formación y liberación del péptido de fusión, por lo que evitaría la unión al receptor ACE2.

Índice

Preámbulo	5
1. Vacunas	9
1.1. Historia de las vacunas.....	9
1.2. Tipos de vacunas.....	14
1.3. Virus.....	16
1.4. SARS-CoV-2: estructura y genética.....	20
1.5. Ensayos clínicos.....	27
1.6. Vacunas autorizadas (EMA).....	30
Preguntas:	32
2. Formulación y preparación de vacunas Covid-19	35
2.1. Inyectables.....	35
2.2. Vías de administración.....	39
2.3. Requisitos de los inyectables.....	42
2.4. Vehículos para inyectables.....	48
2.5. Sustancias auxiliares o aditivos.....	52
2.6. Otros aditivos. Adyuvantes.....	53
2.7. Formulación de inyectables.....	54
2.8. Fabricación.....	56
Preguntas	63
3. Vacuna ARNm Covid - 19	67
3.1. ARNm.....	67
3.2. ARNm modificado.....	72
3.3. Formulación de vacunas con ARNm modificado.....	76
3.4. Elaboración de Nanopartículas Lipídicas (NPLs).....	83
3.5. Cronología de las vacunas de ARNm.....	86
3.6. Vacuna Pfizer-BioNTech.....	88
3.7. Vacuna Moderna.....	94
3.8. Conservación.....	97
3.9. Alergias a las vacunas.....	98
3.10. Estudio comparativo de las vacunas ARNm Covid 19.....	99
Preguntas	101

4. Vacunas adenovirus, virus inactivado y subunidades proteicas	105
4.1. Introducción	105
4.2. AstraZeneca	106
4.3. Vacuna Janssen.....	110
4.4. Vacuna Valneva (VLA2001).....	113
4.5. Estudio comparativo entre vacunas	116
4.6. Vacuna Novavax (NVX-CoV2373).....	118
4.7. Vacuna Sanofi-GSK.....	121
4.8. Vacuna Hipra.....	122
Preguntas	124
ANEXO	129
Capítulo 1.....	129
Capítulo 2.....	132
Capítulo 3.....	135
Capítulo 4.....	139
5. Bibliografía	143