



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

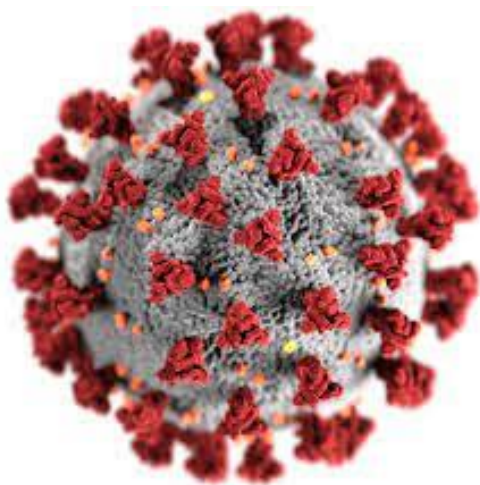
Desarrollo de vacunas frente al Covid-19: revisión sobre su presente y futuro

Alumno: Antonio Pozo Medina

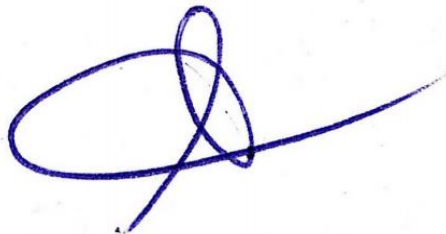
Junio, 2021

Trabajo Fin de Grado

Desarrollo de vacunas frente al Covid-19: revisión sobre su presente y futuro



Alumno: Antonio Pozo Medina



Jaén, junio de 2021

ÍNDICE

0. RESUMEN / ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Origen de las vacunas.....	5
<i>1.1.1 Las vacunas de la historia.....</i>	<i>6</i>
1.2 Vacunas.....	7
<i>1.2.1 Componentes de las vacunas.....</i>	<i>7</i>
<i>1.2.2 Desarrollo de una vacuna y fases para su implementación</i>	<i>8</i>
<i>1.2.3 Eficacia y seguridad de una vacuna.....</i>	<i>10</i>
<i>1.2.4 Actuación de una vacuna.....</i>	<i>10</i>
<i>1.2.5 Inmunización</i>	<i>11</i>
1.3 Tipos de vacunas	11
<i>1.3.1 Clasificación microbiológica</i>	<i>11</i>
<i>1.3.2 Clasificación según la tecnología empleada y las partículas antigénicas usadas en la fabricación</i>	<i>12</i>
<i>1.3.2.1 Uso de microorganismos patógenos completos.....</i>	<i>12</i>
<i>1.3.2.2 Uso de fragmentos o sustancias liberadas por patógenos ...</i>	<i>12</i>
<i>1.3.2.3 Uso de material genético.....</i>	<i>13</i>
<i>1.3.2.4 Otros.....</i>	<i>13</i>
1.4 Aprobación de una vacuna.....	14
1.5 La situación actual	14
<i>1.5.1 Características del SARS-CoV-2</i>	<i>15</i>
<i>1.5.2 Obtención de las vacunas.....</i>	<i>16</i>
2. OBJETIVOS.....	17
3. REVISIÓN DE ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	17
3.1 Bases de datos	17
3.2 Libros y revistas	18
3.3 Páginas web.....	18

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
4.1 Vacunas Covid-19.....	20
<i>4.1.1 Comirnaty (Pfizer-BioNTech)</i>	<i>20</i>
<i>4.1.2 Vacuna de Moderna.....</i>	<i>23</i>
<i>4.1.3 Vaxzevria (AstraZeneca).....</i>	<i>27</i>
<i>4.1.4 Vacuna de Janssen.....</i>	<i>31</i>
<i>4.1.5 Vacunas españolas.....</i>	<i>35</i>
4.2 Estrategia de vacunación frente al COVID-19 en España	37
5. CONCLUSIONES	38
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

RESUMEN

Desde la aparición del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2), en diciembre del 2019 en China, toda la humanidad se encuentra inmersa en una pandemia. El SARS-CoV-2 provoca la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y su impacto en el mundo ha ocasionado el desarrollo de vacunas eficaces y seguras en tiempo récord. El rápido desarrollo de las vacunas contra el COVID-19 ha sido posible gracias a investigaciones previas llevadas a cabo contra el SARS-CoV de 2002, ya que ambos coronavirus tienen un alto grado de similitud genética. Se han empleado diferentes plataformas de desarrollo de vacunas, incluidas las vacunas de ácidos nucleicos, vacunas de virus completo y las vacunas de subunidades de proteínas recombinantes. En esta revisión bibliográfica, se analiza el desarrollo de las principales vacunas contra el COVID-19 autorizadas en la Unión Europea, y su uso para acabar con la crisis sanitaria actual.

Palabras clave: COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-2, Vacunas, Eficacia, Seguridad.

ABSTRACT

Since the emergence of the new coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), in December 2019 in China, all humanity is immersed in a pandemic. SARS-CoV-2 causes coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its impact on the world has led to the development of effective and safe vaccines in record time. The rapid development of COVID-19 vaccines has been made possible by previous research conducted against SARS-CoV in 2002, as both coronaviruses have a high degree of genetic similarity. Different vaccine development platforms have been used, including nucleic acid vaccines, complete virus vaccines and recombinant protein subunit vaccines. This bibliographic review analyses the development of the main COVID-19 vaccines authorized in the European Union, and their use to end the current health crisis.

Keywords: COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-2, Vaccines, Efficacy, Safety.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Origen de las vacunas

El intento de la vacunación ha acompañado históricamente al hombre, quien ha intentado encontrar protección real contra las enfermedades infecciosas que diezmaban pueblos enteros (Castillo, 1984). Sobre todo, a partir de la formación de las ciudades, las poblaciones vivieron a merced de las epidemias y fue Hipócrates, cerca de 400 años AC, quien diferenció las enfermedades que afectaban habitualmente a las poblaciones (endemeion) de las que las “visitaban” desde afuera (epidemeion), definiendo y diferenciando a las enfermedades epidémicas (Buck et al., 1988). Esta diferenciación fue de gran importancia ya que las enfermedades epidémicas se extendían más rápidamente a través de la población llegando a afectar a un número mayor de personas que las enfermedades endémicas. Además, las enfermedades epidémicas (epidemias) saltaban de unos países a otros, incluso a otros continentes debido a su elevado ritmo de crecimiento y acababan afectando a distintas áreas del planeta en un mismo periodo de tiempo y a esto se le conoce como pandemia en la actualidad.

Los datos más antiguos que se conocen sobre las vacunas datan del siglo VII, cuando budistas indios ingerían veneno de serpiente con el fin de ser inmunes a sus efectos (Debary, 1972). El siguiente acontecimiento del cual se tiene constancia ocurrió en el siglo X, cuando el pueblo chino practicaba la variolación con el fin de inocular el virus de la viruela de una persona enferma a una persona susceptible, sometiendo las pústulas variolosas y el almizcle, a un proceso de ahumado con el propósito de disminuir su virulencia (Leung, 2011).

Durante siglos y siglos la viruela fue pasando de persona en persona hasta llegar a todos los continentes, llegando a convertirse en la primera pandemia mundial y siendo la causante de millones de muertes que diezmaron la población mundial. Sin embargo, al inicio del siglo XVIII fue cuando la variolación pasó del mundo oriental al occidental a través de Lady Montagu, esposa del embajador inglés en Turquía, quien introdujo la variolación en Inglaterra y resultó ser de inmenso valor para el posterior desarrollo de la vacuna contra la viruela creada por Edward Jenner (Coto, 2002).

Edward Jenner, siendo aún estudiante de medicina, oyó que una campesina planteaba que ella ya no podía padecer la enfermedad puesto que ya había sido afectada por la viruela del ganado vacuno. Después de graduado, dedicó muchos años de investigación al estudio de la vacunación, y el 14 de mayo de 1796 inoculó a

un niño la linfa de una pústula de viruela obtenida de una ordeñadora que había contraído la enfermedad. Seis semanas después para comprobar la eficacia de la vacunación inoculó al mismo niño con virus de viruela humana y nunca enfermó (Berdasquera et al., 2000). Con esta hazaña, marcó una nueva etapa en la historia de la inmunización, consiguiendo ser mundialmente conocido como el padre de la vacunación.

En septiembre de 1798, Jenner publicó su famosa investigación conocida como la viruela de las vacas y en tres años la práctica de la inoculación de la viruela de las vacas se había extendido por toda Europa, América del Norte y Asia (Henderson, 1997). Este hecho fue el punto de partida, ya que en el próximo siglo se lograrían grandes avances en el campo de la microbiología y de la inmunología, dando resultados a finales del siglo XIX cuando se descubrieron nuevas vacunas. Durante el siglo XX se produjeron nuevos avances, se desarrollaron nuevas vacunas y se mejoró su elaboración y producción.

1.1.1 Las vacunas de la historia

El descubrimiento de las vacunas ha sido uno de los mayores logros conseguidos por la humanidad ya que con ellas se consiguió reducir la mortalidad notablemente. En la siguiente tabla (**Tabla 1.1**), se muestran las vacunas más importantes descubiertas a lo largo de la historia:

LAS VACUNAS			
AÑO	PAÍS	DESCUBRIDOR	DESCUBRIMIENTO
1796	Gran Bretaña	Edward Jenner	Vacuna contra la Viruela
1881	Francia	Luis Pasteur	Vacuna contra el Ántrax
1885	Francia	Luis Pasteur	Vacuna Antirrábica
1892	Rusia	Hapfkine	Vacuna anticolérica
1898	Gran Bretaña	Wright	Vacuna contra el Tifus
1921	Francia	Calmette y Guérin	Vacuna contra la Tuberculosis
1923	Francia	Ramon y Glenney	Vacuna contra la Difteria
1923	Gran Bretaña	Madsen	Vacuna contra la Tos ferina

Continúa en la siguiente página

(Continuación)

1927	Francia	Ramon y Zoeller	Vacuna contra el Tétanos
1937	EEUU	Salk	Primera vacuna Antigripal
1954	EEUU	Salk	Vacuna Antipoliomielítica inerte
1960	EEUU	Engers	Vacuna contra el sarampión
1962	EEUU	Weller	Vacuna contra la Rubéola
1976	Francia	Maupas	Vacuna contra la Hepatitis B
1983	Japón	Takahshi	Vacuna contra la Varicela
1986	Francia	Mérieux	Vacuna triple antisarampionosa, contra las paperas y la rubéola
1986	EEUU	Laboratorios Chiron	Primera vacuna por Ingeniería Genética contra la Hepatitis B
2005	-	-	Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH)
2020	-	-	Vacunas contra el Covid-19

Tabla 1.1: Las vacunas más relevantes de la historia.

En la actualidad, existen una gran cantidad de vacunas en desarrollo como, por ejemplo: vacunas contra la Malaria, VIH, COVID-19...

1.2 Vacunas

Una vacuna se define como una suspensión de microorganismos vivos atenuados, inactivados o sus fracciones, administradas para inducir inmunidad y prevenir enfermedades infecciosas o sus secuelas (Moreno et al., 2005).

Otra definición, en este caso, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) dice que se entiende por vacuna cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse, por ejemplo, de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos.

1.2.1 Componentes de las vacunas

Las vacunas no solo contienen microorganismos muertos o atenuados, productos o derivados de microorganismos (antígenos) sino que también encontramos otros

componentes que son fundamentales para mantener la seguridad y la eficacia de la vacuna ya que cada componente tiene una finalidad específica:

- Antígenos: son el componente activo de la vacuna y son los responsables de que se genera la respuesta inmunitaria al ser reconocidos como moléculas extrañas por el sistema inmunitario.
- Conservantes: evitan que la vacuna se contamine cuando se abre el vial, pero si la vacuna se almacena en un vial de dosis única, no será necesario su uso.
- Estabilizantes: impiden que los componentes de la vacuna se adhieran al vial y evita que se produzcan reacciones químicas en la vacuna.
- Sustancias tensioactivas: mantienen todos los componentes de la vacuna mezclados e impiden que los elementos presentes en la forma líquida de la vacuna se sedimenten o se aglutinen.
- Sustancias residuales: son pequeñas cantidades de diferentes sustancias utilizadas en la fabricación y elaboración de la vacuna, que no forman parte de los ingredientes activos de la vacuna final.
- Diluyentes: se usan para diluir la vacuna a la concentración correcta y generalmente suele ser agua esterilizada.
- Coadyuvantes: favorece la respuesta inmunitaria de la persona vacunada, ya sea por retener la vacuna en el lugar de la inyección durante un periodo de tiempo más prolongado, o por la estimulación de células inmunitarias locales.

Llegado el momento de administrar la vacuna, existen diferentes métodos, pero el más habitual será la inyección, aunque también hay vacunas que pueden administrarse a través de un vaporizador vía nasal o vía oral.

1.2.2 Desarrollo de una vacuna y fases para su implementación

El desarrollo de una vacuna es un proceso muy largo y sumamente costoso ya que cada vacuna debe pasar una amplia y rigurosa serie de pruebas que garanticen su seguridad. Este proceso consta de 4 fases:

Fase preclínica: Comienza con estudios de investigación, exploración y de descubrimiento para llegar al objetivo de identificación de los antígenos que se deben utilizar para generar una respuesta inmunitaria.

En esta fase se obtienen vacunas experimentales que se prueban en animales para evaluar sus posibilidades de prevenir la enfermedad y su seguridad. Tras la

experimentación con animales, si la vacuna genera una respuesta inmunitaria y supera las pruebas de seguridad necesarias, pasará a la siguiente fase para probarse en ensayos clínicos con seres humanos.

Fase 1: La vacuna se administra a un número reducido de voluntarios (entre 20 y 100) con el fin de confirmar que genera una respuesta inmunitaria, determinar la dosis correcta y evaluar su seguridad. En esta fase, por lo general, los voluntarios a los cuales se les administra la vacuna son personas adultas jóvenes y sanas.

Fase 2: La vacuna se administra a varios cientos de voluntarios, con el objetivo de verificar su capacidad para generar una respuesta inmunitaria, es decir, en esta fase se explora la eficacia de la vacuna y se evalúa más a fondo su seguridad. Los participantes, en estos ensayos, componen diversos grupos etarios y comparten las mismas características (por ejemplo: edad, sexo) que las personas a las cuales se pretende administrar la vacuna. También se prueban diferentes formulaciones de la vacuna para evaluar cuál de ellas es mejor.

Generalmente, en esta fase se incluye un grupo control al cual no se le administra la vacuna, para así poder realizar comparaciones y determinar si los cambios en el grupo vacunado son atribuibles a la vacuna o se han producido por azar.

Fase 3: La vacuna se administra a miles de voluntarios y entre los voluntarios se encuentran personas que no recibirán la vacuna, pero sí un compuesto comparador. Esto también se lleva a cabo durante la fase 2 con el grupo control donde, además, ni los participantes en los ensayos ni los científicos que realizan el estudio saben a quienes de ellos se les ha administrado la vacuna y a quienes el compuesto comparador. A este proceso se le conoce como «ensayo de doble ciego», y es necesario para asegurar que, en sus evaluaciones de la seguridad o la eficacia de la vacuna, ni los voluntarios, ni los científicos se vean influenciados por saber quiénes recibieron qué producto.

Una vez haya finalizado la fase 3 y se hayan obtenido los resultados se revelará a los voluntarios y a los científicos implicados en el ensayo, quienes recibieron la vacuna y quiénes el compuesto comparador.

Con los ensayos clínicos se determinará la eficacia de la vacuna y su seguridad en un grupo de personas mucho más numeroso y será la última fase antes de su aprobación para su administración de forma masiva a la población que la necesite.

1.2.3 Eficacia y seguridad de una vacuna

Una vez obtenidos los resultados de todos los ensayos clínicos correspondientes a todas las fases del desarrollo de una vacuna, el siguiente paso será realizar diversos exámenes sobre la eficacia y la seguridad de la vacuna con el fin de conseguir las aprobaciones reglamentarias y normativas de salud pública necesarias para su uso. En los exámenes sobre la eficacia se determinará el nivel de protección que adquieren las personas que se han administrado la vacuna frente a las personas que participan también en el ensayo, pero no se les ha administrado la vacuna sino un compuesto comparador (placebo). Para concretar el nivel de eficacia, se observan los ensayos clínicos que se han llevado a cabo y se determina el número de pacientes que han recibido la vacuna y vuelven a enfermar frente al número de personas que han recibido el placebo y enferman.

En el caso de los exámenes sobre la seguridad se determinan los efectos adversos que produce la vacuna por sí misma, comparando de nuevo al grupo de personas que recibieron la vacuna y al grupo de personas que recibieron el placebo. Pero, aunque la vacuna consiga su aprobación, los controles de seguridad continuarán durante todo el periodo de su comercialización. Además, también se llevan a cabo tareas de farmacovigilancia cuya tarea es la de agrupar todos los posibles casos de sospecha de reacciones adversas producidos por los medicamentos y, en España, esta acción la desarrolla el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

En el caso de las vacunas, los controles de calidad y el seguimiento sobre su seguridad son continuos, ya que estas son administradas a personas sanas. Y en su autorización son claves 3 criterios: calidad, seguridad y eficacia de la vacuna ya que permiten conocer la relación entre sus beneficios y sus riesgos.

1.2.4 Actuación de una vacuna.

Al inocular una vacuna en una persona sana, se activarán las defensas naturales de su organismo y se generará una respuesta inmunitaria. Esto ocurre porque la vacuna contiene antígenos y estos son reconocidos por el sistema inmunitario como sustancias extrañas. Tras reconocer los antígenos, el sistema inmunitario genera anticuerpos (Linfocitos B y Linfocitos T) que se unen con los antígenos produciéndose la neutralización o eliminación del antígeno y, como consecuencia, se consigue frenar la enfermedad. De este modo, todos los antígenos contenidos en la

vacuna serán eliminados mientras que en el organismo quedarán anticuerpos específicos contra la enfermedad.

La próxima vez que la persona vacunada se enfrente a la enfermedad, su sistema inmunitario la combatirá más rápidamente. Esto se debe a las células de memoria, generadas por los anticuerpos, que siguen presentes en el organismo, aunque la enfermedad ya haya sido superada y evitarán que la persona enferme (inmunización).

1.2.5 Inmunización

La inmunización es el proceso de inducir artificialmente inmunidad o proporcionar protección frente a la enfermedad y la inmunidad se consigue tras el proceso de vacunación. Por ello, el objetivo que se pretende conseguir con de la vacunación será una inmunidad colectiva, es decir, un alto porcentaje de las personas de una comunidad estarán vacunas y serán inmunes a la enfermedad evitando que el organismo que la causa siga extendiéndose al dificultar su circulación por toda la población.

En algunos casos, como la mayoría de las vacunas contra el COVID-19, para que una persona consiga inmunidad completa se requieren dos dosis de la vacuna en intervalos de semanas o meses para producir una inmunidad más duradera. De esta manera, se consiguen anticuerpos de vida más larga y se producen células de memoria.

1.3 Tipos de vacunas

Existen muchos tipos de vacunas diferentes y se pueden clasificar mediante varios criterios, como: la tecnología usada en su fabricación, el tipo de partícula antigénica usada para su fabricación, su composición, su uso clínico, su vía de administración, su microbiología...

1.3.1 Clasificación microbiológica

En este caso existen 2 tipos de vacunas:

- Vacunas bacterianas
- Vacunas víricas

1.3.2 Clasificación según la tecnología empleada y las partículas antigénicas usadas en la fabricación.

1.3.2.1 Uso de microorganismos patógenos completos

- Microorganismos atenuados: Son microorganismos vivos, tanto bacterias como virus, que siguen activos pero debilitados. Al estar debilitados, no muestran agresividad y no llegan a provocar la enfermedad, pero sí provocan una respuesta inmune suficiente. Ejemplos:

Vacunas bacterianas: vacuna antituberculosa

Vacunas víricas: vacunas contra el sarampión, vacuna contra la rubeola.

- Microorganismos inactivos: Se emplean virus o bacterias muertos, ya que se han inactivado o destruido por la acción de sustancias químicas, calor o radiación. En este tipo de vacunas, debido a que los microorganismos patógenos no tendrán la capacidad de reproducirse necesitaremos varias dosis en determinados periodos de tiempo para inducir la inmunidad. Ejemplos:

Vacuna bacteriana: Vacuna anticolérica inyectable, vacuna contra el Tifus

Vacuna vírica: vacuna antirrábica, vacunas antigripales.

- Vectores virales o víricos: Son vacunas basadas en el uso de un virus inocuo, al cual se le han insertado partes o fragmentos específicos (proteínas) del agente patógeno. El objetivo será desencadenar una respuesta inmunitaria frente a la enfermedad evitando que ésta se desarrolle. De esta forma, el virus inocuo sirve de medio de transporte de los fragmentos del microorganismo patógeno para introducirlo en el organismo. Ejemplo: Vacuna contra el Ébola

1.3.2.2 Uso de fragmentos o sustancias liberadas por patógenos

- Subunidades antigénicas: Son vacunas que emplean solamente fragmentos específicos del virus o la bacteria conocidos como subunidades antigénicas, que son generalmente proteínas, aunque también pueden ser hidratos de carbono y son necesarias para que el sistema inmunitario desarrolle una respuesta al entrar en contacto con ellas.
- Vacunas toxoides: existen también vacunas que utilizan como componente activo a antígenos secretados (toxinas). Estas vacunas desarrollan inmunidad frente a los efectos dañinos que produce la enfermedad, pero no sobre la enfermedad en sí. Pero hay que pensar que algunas enfermedades bacterianas no

son producidas por la bacteria, sino no por las toxinas que la bacteria produce como, por ejemplo: el Tétanos, sus síntomas son consecuencia de una neurotoxina que es producida por la bacteria *Clostridium tetani*.

Ejemplos: Vacunas víricas: vacuna de la Gripe

Vacunas bacterianas: vacuna del tétanos, vacuna de la difteria.

1.3.2.3 Uso de material genético

A diferencia de todas las vacunas anteriores, en este tipo de vacunas solamente se utilizan secuencias de material genético (ADN o ARN) y no todo el agente patógeno, por lo que se llamarán vacunas de ácido nucleico. En las vacunas de ácido nucleico, las moléculas de ADN y ARN desempeñan la función del antígeno al inducir la síntesis de proteínas específicas contra la enfermedad por parte de las células del organismo del vacunado.

Si la vacuna es de ADN, al llegar a las células, el ADN se transcribe a ARNm que es utilizado como una plantilla para la fabricación de las proteínas específicas (si la vacuna es de ARNm es utilizado directamente). Después, estas proteínas específicas son reconocidas por el sistema inmunitario que produce una respuesta frente a ellas.

El desarrollo de vacunas de ácido nucleico es una técnica nueva, y antes de la pandemia del COVID-19, ninguna vacuna de este tipo había conseguido la autorización para usarse en humanos.

Ejemplos: vacunas contra el COVID-19 (Pfizer y Moderna)

1.3.2.4 Otros

Además de todos los tipos de vacunas mencionadas anteriormente, también encontramos las vacunas recombinantes que se obtienen mediante ingeniería genética. Estas vacunas se consiguen modificando el organismo del agente infeccioso a través de la eliminación de los genes virulentos, así mantendría la capacidad de estimular una respuesta por parte del sistema inmune y a la vez no producir la enfermedad.

La ingeniería genética aporta otras herramientas muy útiles en el desarrollo de las vacunas, por ejemplo: existen agentes infecciosos que no pueden ser cultivados, pero pueden aislarse, clonarse y expresarse en huéspedes alternativos...

Ejemplo: vacuna contra la Hepatitis B, vacuna del papiloma humano.

1.4 Aprobación de una vacuna

En España, la autoridad sanitaria responsable de examinar minuciosamente todos los datos sobre los estudios (y decidir si aprueba o no una vacuna) será la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) cuya misión será la de garantizar la calidad, seguridad, eficacia y correcta información sobre medicamentos y productos sanitarios a la sociedad.

A nivel europeo, también se encuentra la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la cual está formada por un comité científico que evalúa los medicamentos y crea informes sobre sus estudios.

Procedimientos de autorización

- 1) Procedimiento nacional: La AEMPS es la responsable de autorizar un medicamento/vacuna en España.
- 2) Procedimiento descentralizado: Distintas agencias del medicamento de distintos países trabajan de forma coordinada, y emiten una misma autorización que tendrá balizar en los territorios donde las agencias tengan competencias.
- 3) Procedimiento de reconocimiento mutuo: existe una autorización comunitaria para un medicamento y, posteriormente cada país miembro, determinar su aprobación examinando el informe de evaluación del medicamento.
- 4) Procedimiento centralizado: la Agencia Europea del Medicamento (EMA) es quien evalúa el medicamento/vacuna y, luego, es la Comisión Europea quien autoriza su comercialización en todo su territorio. Esto ocurre cuando el solicitante del procedimiento pretende obtener, al mismo tiempo, la autorización de su medicamento/vacuna en todos los países de la Unión Europea.

1.5 La situación actual

En la actualidad, toda la humanidad se encuentre frente a una pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 ya que el 31 de diciembre de 2019, se informa de varios casos de neumonía grave en Wuhan, China. La secuenciación del genoma reveló que está estrechamente relacionado con el SARS-CoV (Síndrome Respiratorio Agudo Severo) que había surgido en 2003 también en China, y se designó como SARS-CoV-2 al nuevo coronavirus (Gorbalenya et al., 2020; Zhou et al., 2020).

En muy poco tiempo, se notificaron más de 80.000 casos infecciosos, incluidas más de 3.000 muertes, en China al 15 de marzo de 2020. En mayo, la enfermedad denominada COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), ya se había convertido en una pandemia y se había extendido a más de 216 países y territorios, incluidas las transmisiones comunitarias en países como Estados Unidos, Alemania, Francia, España, Japón, Singapur, Corea del Sur, Irán, Italia e India. Al 19 de julio, se habían notificado más de 14.007.791 casos y 597.105 muertes en todo el mundo, con un rápido crecimiento en muchos países (Rathore and Ghosh, 2020).

Dada esta compleja situación, la única forma de contener el virus temporalmente fue mediante los confinamientos y la distancia social, además de una serie de normas muy estrictas que cada país impuso sobre sus ciudadanos. Por ello, desde el primer momento y a la hora de buscar soluciones se pensó en las vacunas ya que son capaces de generar una respuesta inmunitaria para combatir el virus.

Según los datos de la OMS, a 18 de febrero de 2021, hay al menos siete vacunas distintas que han empezado a administrarse en diferentes países, concediendo prioridad en todos los casos a las personas vulnerables. Además, hay más de 200 vacunas experimentales en desarrollo, de las cuales más de 60 están en fase clínica.

1.5.1 Características del SARS-CoV-2

Comúnmente conocido como COVID-19, el SARS-CoV-2 es una partícula esférica y envuelta de aproximadamente 120 nm de diámetro que contiene un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo. Pertenece a la subfamilia Coronavirinae, familia Coronaviridae, orden Nidovirales y género *Betacoronavirus* (β CoV) (Chan et al., 2020). En cuanto a su origen, es el séptimo coronavirus que infecta a los seres humanos y se cree que ha podido transmitirse a partir de algún roedor o murciélago ya que son las fuentes de genes de la mayoría de los β CoV. Concretamente, el SARS-CoV-2 tiene una similitud del 91,02% con el β -coronavirus de pangolín malayo a nivel del genoma total, y con una similitud de secuencia de aminoácidos del 97,4% en el dominio de unión al receptor de la proteína S1 (Lam et al., 2020). Por otro lado, el coronavirus de pangolín malayo y el SARS-CoV-2 tienen cinco residuos de aminoácidos idénticos que son clave en la interacción del coronavirus con el receptor del hospedero. Estos resultados permiten tener una certeza alta de que el pangolín malayo es el reservorio del SARS-CoV-2 (Santos and Salas, 2020).

Con respecto al desarrollo de la enfermedad, la mayoría de coronavirus causan infecciones leves como el resfriado común, pero en el caso del SARS-CoV-2 pueden causar un síndrome respiratorio agudo severo y resultar una enfermedad potencialmente mortal (Liu et al., 2020).

1.5.2 Obtención de las vacunas

Un mes después del brote, los científicos secuenciaron el genoma del SARS-CoV-2 y utilizaron similitudes entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 para acelerar el proceso de descubrimiento de la vacuna (Krammer, 2020), ya que tras el brote del SARS-CoV de 2002 se desarrollaron preclínicamente vacunas e incluso se probaron dos de ellas en ensayos de fase I (Martin et al., 2008; Lin et al., 2007) pero se detuvieron debido a la erradicación del virus de la población humana.

Con los estudios preclínicos llevados a cabo contra el SARS-CoV y MERS-CoV (el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente) se ha conseguido encontrar la diana antigénica más rápidamente. La mayoría de los coronavirus codifican sólo una proteína de gran superficie, la proteína de pico, que es responsable de la unión al receptor y la fusión de la membrana (Tortorici and Veessler, 2019). Para el SARS-CoV-2 (y SARS-CoV) se ha constatado que su proteína pico de superficie (proteína S) se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células huésped (Wrapp et al., 2020; Letko et al., 2020) y que los anticuerpos se unen a la proteína S evitando la unión del virus a las células del huésped y consiguiendo su neutralización, quedando clara la diana antigénica para las vacunas (Krammer, 2020). Por tanto, los descubrimientos previos en el desarrollo inicial de las vacunas contra otros coronavirus han acelerado el proceso para la obtención de las vacunas contra el SARS-CoV-2, pero no ha sido el único motivo, ya que también se han solapado las fases de los ensayos clínicos, las agencias que aprueban el uso de las vacunas han seguido un proceso de revisión continua reduciendo los tiempos de revisión y se han producido varias vacunas a riesgo. Así, tal y como está representado en la siguiente imagen (**Figura 1.1**), ha sido posible reducir el proceso de desarrollo de las vacunas de 15 años o más a tan solo 1-2 años en total.

Desarrollo tradicional



Desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2

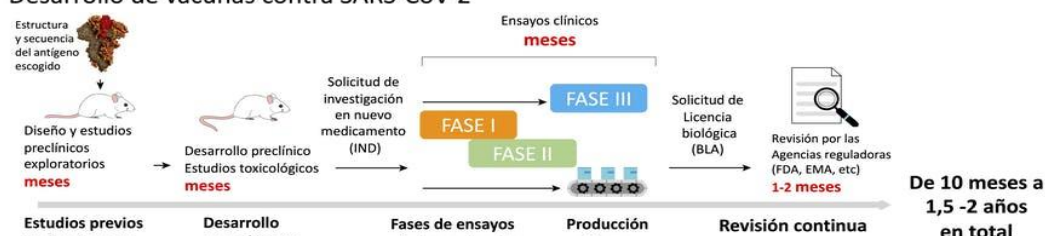


Figura 1.1: Esquema del proceso de desarrollo de vacunas anteriores y posteriores a la pandemia por COVID-19. Adaptado y traducido de Krammer (Nature, 2020) por Mercedes Jiménez (Krammer, Nature, 2020)

2. OBJETIVO

En esta revisión bibliográfica, se realiza un análisis sobre el desarrollo de las principales vacunas contra el COVID-19 y las diferentes técnicas utilizadas en sus procesos de fabricación. Además, se valora el balance riesgo-beneficio que cada vacuna tiene sobre la población y su uso para acabar con la crisis sanitaria actual.

3. REVISIÓN DE ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Para la realización de esta memoria bibliográfica se ha utilizado información científica actualizada y contrastada por expertos. Las búsquedas de información se han llevado a cabo a través de bases de datos, libros, revistas y páginas web oficiales.

3.1 Bases de datos

- ScienceDirect: esta base de datos realiza búsquedas de artículos científicos, revistas y capítulos de libros revisados por expertos y actualizados. Para la realización de esta memoria, se introdujeron en el buscador palabras clave como: vacunas COVID-19, características SARS-CoV-2, seguridad y eficacia vacunas COVID-19, etc. Posteriormente, se filtraban los resultados por año de publicación, seleccionando las publicaciones de los años 2020 y 2021, para obtener la información de interés más actualizada.

- PubMed: en esta base de datos, sostenida por el NCBI (Centro Nacional de Información Biotecnológica) de USA, se puede encontrar multitud de artículos de investigación biomédica y biológica. PubMed posee un buscador que permite introducir palabras clave y usar filtros para realizar una búsqueda más precisa. Para realizar esta memoria, se introdujeron en el buscador palabras clave como: vacunas COVID-19, SARS-CoV-2, origen COVID-19, coronavirus, desarrollo de vacunas contra el COVID-19, etc. Después, se filtraban los resultados por categorías y alcance para encontrar la información de interés más rápidamente.

3.2 Libros y Revistas

La búsqueda de libros y capítulos de revistas científicas se ha realizado en el catálogo de la Biblioteca Digital de la Universidad de Jaén (BUJA) introduciendo palabras clave como: Vacunas, SARS-CoV-2, estructura COVID-19, actualidades vacunas COVID-19, etc. Además, la Biblioteca Digital de la Universidad de Jaén presta otros servicios como ScienceDirect, donde se encuentran revista de acceso abierto en línea, y eLibro, una plataforma donde se pueden encontrar multitud de libros académicos.

- Revista: The New England Journal of Medicine, artículo sobre el ensayo clínico de la vacuna de AstraZeneca; SCIENCE, artículo sobre la estructura del COVID-19; etc.
- Libro: Respuesta inmune: anticuerpos, alergias, vacunas y reproducción humana, donde se ha consultado información para completar algunos apartados de esta memoria: la inmunización con las vacunas, las vacunas, tipos de vacunas y actuación de las vacunas.

3.1 Páginas web

Han sido varias las páginas web oficiales consultadas para la realización de esta memoria bibliográfica. Debido a la actualidad de las vacunas contra el COVID-19, la mayor parte de la información es ofrecida a través de las páginas web oficiales de las propias farmacéuticas que han desarrollado las vacunas y las agencias del medicamento que han autorizado su uso para prevenir la enfermedad.

Las páginas web consultadas son:

- Páginas web de las propias farmacéuticas: <https://www.pfizer.com>, <https://www.modernatx.com>, <https://www.astrazeneca.es> y <https://www.janssen.com>, donde a través de su buscador e introduciendo el nombre de la vacuna, se puede obtener toda la información disponible del medicamento.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), <https://www.who.int/es>, donde a través de su buscador e introduciendo palabras clave como: vacunas COVID-19, se puede encontrar información general sobre el proceso de desarrollo de las vacunas contra el COVID-19 y sobre las características generales de las diferentes vacunas.
- Agencia Europea del Medicamento (EMA), <https://www.ema.europa.eu/en>, presenta un espacio dedicado a las vacunas contra el COVID-19 dentro de su página web, donde ofrece información actualidad sobre el desarrollo, evaluación, aprobación y seguimiento de las vacunas que han sido autorizada o se encuentra aún en revisión continua.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), <https://www.aemps.gob.es>, al igual que la EMA, presenta un espacio dedicado a las vacunas contra el COVID-19 dentro de su página web, donde ofrece información actualidad sobre el desarrollo, evaluación, aprobación y seguimiento de las vacuna que han sido autorizadas en el territorio español. Además, posee el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>, donde se puede encontrar las fichas técnicas y prospecto de cada vacuna.
- Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), <https://www.csic.es>, a través de su buscador e introduciendo las palabras clave: desarrollo de las vacunas contra el COVID-19, se accede a un informe sobre la visión global de la pandemia COVID-19. En el informe se tratan todos los aspectos conocidos de la pandemia y qué se está investigando en el CSIC, entre ello, las vacunas españolas contra el COVID-19.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Vacunas Covid-19

En la siguiente tabla (**tabla 4.2**) se muestra un resumen de las principales vacunas contra el COVID-19. Algunas de ellas ya han sido aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, 2021) y autorizadas por la Comisión Europea para prevenir el COVID-19, mientras que otras, aún se encuentran en evaluación continua.

VACUNAS	TIPO	DOSIS	ALMACENAMIENTO	ESTADO
Vacunas de ácido nucleico				
<i>Pfizer-BioNTech</i>	ARNm	2	-70 °C	Aprobada
Moderna	ARNm	2	-20 °C	Aprobada
CureVac	ARNm	2	Entre 5 y -60 °C	Revisión
Vacunas de virus completo				
AstraZeneca	Vector viral (Adenovirus)	2	Entre 2 y 8°C	Aprobada
Janssen	Vector viral (Adenovirus)	1	Entre 2 y 8 °C	Aprobada
Sputnik V	Vector viral (Adenovirus)	1	-18 °C	Revisión
Vacunas de subunidades				
Novavax	Nanopartículas recombinantes	2	Entre 2 y 8°C	Revisión

Tabla 4.2: Tipos de vacunas contra el COVID-19 aprobadas o en revisión por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

4.1.1 Comirnaty (Pfizer-BioNTech)

Comirnaty (BNT162b2) es el nombre comercial de la vacuna desarrollada por las farmacéuticas BioNTech y Pfizer para la prevención de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2. Es una vacuna que emplea ácidos nucleicos, concretamente es un ARN mensajero no replicante, modificado con nucleósidos que codifican la glicoproteína de pico del SARS-CoV-2 y se encuentra encapsulado en

nanopartículas lipídicas (EMA, 2021). Esta vacuna de ARNm posee instrucciones genéticas para inducir la producción de un antígeno diana de forma temporal, que desencadena una respuesta por parte de las células que forman el sistema inmunitario y con ello, la producción de anticuerpos. Además, el ARNm se encuentra encapsulado en nanopartículas lipídicas para protegerlo de la degradación y favorecer su captación en las células huésped.

Modo de actuación

El antígeno diana de la vacuna será la proteína pico de superficie (proteína S) del SARS-CoV-2, ya que es la proteína responsable de la unión y fusión del virus con las células huésped. Tras la vacunación, el ARNm da instrucciones para que algunas células produzcan temporalmente la proteína de pico. Los linfocitos T y B del sistema inmunológico desarrollan respuestas inmunitarias frente a la proteína de pico al reconocerla como extraña y se producen anticuerpos neutralizantes. Si en un futuro la persona vacuna entra en contacto con el virus, estos anticuerpos se unirán a la proteína de pico (proteína S) del SARS-CoV-2 evitando que la proteína S pueda ser utilizada por el propio virus para unirse y fusionarse con las células huésped, consiguiendo así su neutralización.

Características

Esta vacuna no es infecciosa ni tampoco se incorpora en el genoma del hospedador, pero su mayor inconveniente es la fría temperatura que precisa para su conservación (-70 °C) y el gran desafío logístico que implica su distribución. Comirnaty (BNT162b2) se distribuye en viales con 0,45 mL de concentrado de la vacuna que deben ser diluidos en 1,8 mL de suero salino al 0,9 % antes de su uso y de esta forma, podemos obtener hasta 6 dosis por vial ya que cada dosis será de 0,3mL y contendrá 30 µg de ARNm altamente purificado encapsulado en nanopartículas lipídicas. Se administra por vía intramuscular, consta de 2 dosis espaciadas en el tiempo 21 días y la protección completa frente al virus se consigue 7 días después de la administración de la segunda dosis. Tiene una efectividad del 95% siendo posible la no protección de todos los receptores.

Ensayo clínico

Según la propia farmacéutica, el ensayo clínico ha sido aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. En él han participado más de 44.000 personas y se ha llevado a cabo en aproximadamente 150 sitios diferentes localizados en 6 países.

La fase I comenzó en el mes de abril de 2020 en EEUU y Alemania y en ella se evaluó hasta 4 vacunas candidatas diferentes participando unas 195 personas en total. Las vacunas candidatas se diferenciaban en la cantidad de ARNm que contenían: 1µg, 10 µg, 20 µg, 30 µg y permitieron evaluar la seguridad, tolerancia y eficacia potencial de todas las vacunas candidatas para finalmente seleccionarse BNT162b2 a un nivel de dosis de 30 µg en un ciclo de dos vacunas.

Las fases 2 y 3 se desarrollaron entre el 27 julio y el 14 noviembre de 2020 siendo evaluados 43.448 participantes de 16 años o más en 150 sitios diferentes localizados en EEUU, Argentina, Brasil, Turquía, Alemania y Sudáfrica. De los participantes, 21.720 recibieron BNT162b2 en dos dosis (0,3 ml de volumen por dosis) y 21.728 recibieron placebo de solución salina que se administró con 21 días de diferencia.

Los participantes se agruparon en grupos etarios diferenciados por sexo, edad, raza, patologías... (**tabla 4.3**) hasta el 9 de octubre cuando se estableció la fecha corte para el análisis del primer criterio de eficacia con un total de 36621 participantes: 18242 en el grupo de vacunación y 18379 en el grupo placebo. Los resultados mostraron una eficacia de 95 % contra COVID-19 ya que pasados 7 días tras la segunda dosis de la vacuna se identificó a 8 personas que habían desarrollado la enfermedad en el grupo de vacunación frente a las 162 personas del grupo placebo.

ESTUDIO GENERAL		
RAZA/ETNIA	EDADES	PATOLOGÍAS
Blancos 82,9 %	12-15 años 1090	Diabetes 8,4 %
Latinos 26%	16-17 años 738	Enfermedades pulmonares crónicas
Asiáticos 5%	18-55 años 25527	
Nativos 1,1%	>55 años 17893	Enfermedades cardíacas
Afrodescendientes 10%		Obesidad 35,1% (IMC ≥ 30)

Tabla 4.3: Grupos etarios del ensayo clínico de Comirnaty.

Efectos adversos

Las reacciones adversas más comunes fueron el dolor en el lugar de la inyección, fatiga o cansancio, dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos, dolor de las articulaciones, fiebre e inflamación en el lugar de la infección y en la mayoría de los casos de intensidad leve o moderada. La reacción adversa más grave que presenta es la anafilaxia (reacción alérgica grave) pero es la menos frecuente y no se puede determinar su frecuencia con el ensayo clínico. Estas reacciones aumentan su frecuencia tras la administración de la segunda dosis y, a su vez, disminuye su frecuencia con la edad.

Autorización

A principios de diciembre de 2020, Comirnaty (BNT162b2) se convirtió en la primera vacuna en ser aprobada para su uso clínico contra el COVID-19 en personas de 16 años o más. El primer país en autorizarla fue Reino Unido y posteriormente se sumarían a la lista países como Canadá, México, Arabia Saudita, Estados Unidos y todos los países que forman parte de la Unión Europea al recibir el visto bueno de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el 21 de diciembre de 2020.

3.1.1 Vacuna de Moderna (ARNm-1273)

Es la vacuna desarrollada por la farmacéutica estadounidense Moderna en colaboración con el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EEUU para la prevención de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 en personas mayores de 18 años. Al igual que la vacuna desarrollada por las farmacéuticas BioNTech y Pfizer, es una vacuna que emplea ácidos nucleicos, concretamente es un ARN mensajero no replicante, modificado con nucleósidos que codifican la glicoproteína de pico del SARS-CoV-2 y se encuentra encapsulado en nanopartículas lipídicas (EMA, 2021).

Esta vacuna de ARNm posee instrucciones genéticas para inducir la producción de un antígeno diana de forma temporal, que desencadena una respuesta por parte de las células que forman el sistema inmunitario y con ello, la producción de anticuerpos. Además, el ARNm se encuentra encapsulado en nanopartículas lipídicas para protegerlo de la degradación y favorecer su captación en las células huésped.

Modo de actuación

En el caso de la vacuna de Moderna, el antígeno diana es la proteína S del SARS-CoV-2, ya que es la proteína responsable de la unión y fusión del virus con las células huésped. Tras la vacunación, el ARNm da instrucciones para que algunas células produzcan temporalmente la proteína S y entonces, los linfocitos T y B del sistema inmunológico desarrollan respuestas inmunitarias frente a la proteína S al reconocerla como extraña y se producen anticuerpos neutralizantes. Si en un futuro la persona vacuna entra en contacto con el virus, estos anticuerpos se unirán a la proteína de pico (proteína S) del SARS-CoV-2 evitando que la proteína S pueda ser utilizada por el propio virus para unirse y fusionarse con las células huésped, consiguiendo así su neutralización.

Características

El ARNm se produce mediante transcripciones in vitro acelulares en tubos de ensayo a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifican la proteína S del SARS-CoV-2. Es una vacuna no infecciosa y el ARNm introducido no interacciona con el genoma ni tampoco penetra en el núcleo de las células y se expresa de manera transitoria. Esta vacuna se distribuye en viales multidosis con 5 ml, contiene 10 dosis (una dosis corresponde a 0,5 ml), cada dosis contiene 100 µg de ARNm y no precisa dilución. Para su conservación, el vial debe estar entre -25°C y -15°C para mantiene sus propiedades durante 7 meses o puede almacenarse en un frigorífico entre 2°C y 8°C, protegido de la luz, durante un máximo de 30 días. Se administra por vía intramuscular, consta de 2 dosis espaciadas en el tiempo 28 días y la protección completa frente al virus se consigue 14 días después de la administración de la segunda dosis. Tiene una efectividad del 94,5%.

Ensayo clínico

Según los datos de la propia farmacéutica, en el ensayo clínico han participado 30351 personas de 18 años o mayores: 15185 recibieron la vacuna y 15166 personas recibieron un placebo, siendo un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. La fase 3 del ensayo comenzó a finales de julio, administrándose las vacunas entre el 27 julio y el 23 de octubre de 2020 en 99 sitios diferentes de EEUU, donde más del 96 % de los participantes recibieron la segunda

dosis y un seguimiento posterior superior a 54 días de media para determinar la seguridad, eficacia y efectos adversos producidos por la vacuna de ARNm-1273.

Los participantes se agruparon en grupos etarios diferenciados por edad, sexo, raza, patologías... (**tabla 4.4**) y recibieron dos dosis que fueron administradas con 28 días de diferencia, conteniendo cada dosis 0,5 ml y 100 µg de ARNm. El 25 de noviembre fue la fecha corte establecida para realizar el análisis primario de eficacia e incluyó a 28207 personas, 14134 del grupo que recibió la vacuna y 14073 del grupo placebo, ya que algunos participantes fueron excluidos por protocolo (incluidos aquellos que no recibieron la segunda dosis). Los resultados mostraron una eficacia del 94,5% contra el COVID-19 ya que pasados 14 días tras la segunda dosis de la vacuna se identificaron 11 personas del grupo de vacunación que desarrollaron la enfermedad frente a 185 personas del grupo placebo.

ESTUDIO GENERAL			
RAZA/ETNIA		EDADES	PATOLOGÍAS
Blancos 79,2 %		≥ 18 años 14134	Diabetes 9,5 %
Latinos	20,5%	18-65 años 10551	Enfermedades pulmonares crónicas
Asiáticos	4,6%	≥ 65años 3583	
Nativos	1%	65-75 años 2864	Enfermedades Cardiacas
Afrodescendientes	10,2%	>75 años 630	Obesidad 6,7% (IMC ≥ 40)

Tabla 4.4: Grupos etarios del ensayo clínico de Moderna.

Efectos adversos

Las reacciones adversas más comunes fueron el dolor en el lugar de la inyección, fatiga o cansancio, dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos, dolor de las articulaciones, enrojecimientos, vómitos, fiebre e inflamación en el lugar de la infección y en la mayoría de los casos de intensidad leve o moderada. La vacuna de Moderna tiene una reacción adversa característica y poco frecuente llamada como “Brazo Covid” (reacción eritrodérmica cutánea asociada a linfadenopatías).

Las reacciones adversas más graves que presenta son la anafilaxia (reacción alérgica grave) y parálisis facial periférica aguda que fueron clasificadas como reacciones adversas muy raras y no se pudo determinar su frecuencia con el ensayo clínico.

Generalmente, las reacciones aumentan su frecuencia con la segunda dosis y se asoció una frecuencia menor en personas de mayor edad.

Autorización

La vacuna desarrollada por Moderna se convirtió el 6 de enero de 2021 en la segunda vacuna aprobada en la Unión Europea ya que recibió el visto bueno de la EMA. El primer país en autorizarla fue EEUU, cuando el 18 de diciembre, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) dio luz verde a su uso. Su aprobación permitió su comercialización y su uso clínico contra el COVID-19 en personas de 18 años o más.

	BNT162b2 (Pfizer / BioNTech)	ARNm-1273 (Moderna)
Tipo	ARNm en nanopartículas lipídicas	ARNm en nanopartículas lipídicas
Eficacia	95 %	94,5%
Requisitos de almacenamieto	-70°C	-20°C
Vida útil una vez descongelado	5 días	30 días
% participantes con obesidad	35,1 % (IMC $\geq$ 30,0)	6,7% (IMC $\geq$ 40,0)
% participantes con diabetes	8,4%	9,5%
Sexo participantes	50,6% Hombres 49,4% Mujeres	52,7% Hombres 47,3% Mujeres
Edad	$\geq$ 16 años	$\geq$ 18 años
Efectos adversos leves o moderados (frecuentes)	Dolor (78%) Enrojecimiento (6%) Hinchazón (6%) Fiebre (16%) Escalofríos (35%) Fatiga (59%) Cefaleas (52%) Mialgia (37%) Artralgia (22%)	Dolor (90%) Enrojecimiento (9%) Hinchazón (13%) Fiebre (17%) Escalofríos (49%) Fatiga (67%) Cefaleas (62%) Mialgia (62%) Artralgia (45%)

Continúa en la siguiente página

(Continuación)

Efectos adversos graves (Poco frecuentes)	Anafilaxia	Anafilaxia Parálisis facial
--	------------	--------------------------------

Tabla 4.5: Características generales y diferencias entre las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna.

3.1.2 Vaxzevria (AstraZeneca)

Vaxzevria es el nombre comercial de la vacuna desarrollada por la farmacéutica AstraZeneca en colaboración con la Universidad de Oxford para prevenir la enfermedad causada por el SARS-CoV-2. Se trata de una vacuna monovalente que emplea un único vector de adenovirus de chimpancé recombinante y no replicativo (ChAdOx1), que es producido en líneas celulares procedentes de células embrionarias de riñón humano, y modificado genéticamente por tecnología de ADN recombinante para contener el gen que codifica la proteína S del SARS-CoV-2 (EMA, 2021).

Tras su administración, el gen que es transportado en el vector viral, codifica la proteína S de forma temporal, desencadenando una respuesta inmunitaria celular y con ello, la producción de anticuerpos neutralizantes. Esta vacuna al poseer un vector de adenovirus no replicante y no contener el SARS-CoV-2 no podrá producir la enfermedad por adenovirus ni por COVID-19.

Modo de actuación

Vaxzevria contiene un vector único de adenovirus de chimpancé que es utilizado como medio de transporte para introducir en el organismo el gen que codifica la proteína pico de superficie (proteína S) del SARS-CoV-2. Tras la vacunación, el gen presente en el vector viral codifica la proteína S, que se expresa temporalmente, y genera una respuesta inmunitaria celular al ser reconocida como extraña. Esta respuesta inmunitaria es llevada a cabo por los linfocitos T y B del sistema inmunológico y estimula la producción de anticuerpos neutralizantes frente a la proteína S.

Cuando una persona vacunada se enfrente al COVID-19, los anticuerpos neutralizantes se unirán a la proteína S del SARS-CoV-2 impidiendo que el virus pueda utilizarla para fusionarse con las células huésped, replicarse y generar la enfermedad.

Características

Vaxzevria no es una vacuna infecciosa ya que utiliza un vector de adenovirus no replicativo. Se distribuye en viales multidosis que contienen 8 dosis (unos 4 ml) o en viales de 10 dosis (unos 5 ml), ya que cada dosis precisa de 0,5 ml de suspensión inyectable. Cada dosis de 0,5 ml contiene $2,5 \times 10^{10}$ unidades infecciosas de adenovirus de chimpancé. Su conservación no supone ningún tipo de problema ya que no debe congelarse, se conserva en un frigorífico común entre 2°C y 8°C y no necesita de dilución previa. La vacuna se administra por vía intramuscular y consta de dos dosis, espaciadas en el tiempo entre 4 y 12 semanas (preferentemente 12 semanas). Pasadas 3 semanas desde la administración de la primera dosis se empieza a conseguir protección frente al COVID-19 pero no se consigue la protección óptima hasta 15 días después de la administración de la segunda dosis. Esta vacuna posee una eficacia del 76% cuando solo se administra una única dosis y una eficacia de más del 80% cuando se administran las dos dosis (además de protección frente al COVID-19 durante un periodo de tiempo mayor).

Ensayo clínico

El ensayo clínico de la vacuna fue aleatorio, doble ciego y controlado con placebo e incluye datos de cuatro estudios realizados en tres países diferentes. El 23 de abril de 2020 se inició el primer ensayo de fase 1 en Reino Unido (COV001) y tras él, se iniciaron otros 3 ensayos más: uno en Reino Unido (COV002), uno en Brasil (COV003), y otro en Sudáfrica (COV005).

En la fase 1 se evaluaron diferentes posibilidades sobre las dosis de la vacuna que debían de administrarse y qué cantidad de unidades infecciosas de adenovirus de chimpancé debía de llevar cada dosis para conseguir una elevada eficacia en la vacunación. Los resultados determinaron que la mejor opción era administrar dos dosis de 0,5 ml, espaciadas en el tiempo como mínimo 21 días, y cada dosis debía de contener $2,5 \times 10^{10}$ unidades infecciosas del vector viral.

Las fases 2 y 3 determinaron la eficacia, seguridad y reacciones adversas derivadas de la vacuna. Para mostrar la eficacia de la vacuna se evaluaron los datos de dos estudios que se encontraban en curso: COV002 en Reino Unido que se encontraba en fase 2/3 y COV003 en Brasil que se encontraba en la fase 3. Ambos estudios incluyeron a 11636 participantes de diferentes etnias y grupos, de los cuales la mayoría tenían entre 18 - 55 años de edad, y tuvieron un seguimiento durante 4

meses. Finalmente, los resultados del primer análisis de la eficacia incluyeron a 5258 participantes recibieron la vacuna y 5210 participantes que recibieron el placebo, y todos ellos sin evidencias de infección previa por SARS-CoV-2 hasta 15 días tras recibir las dos dosis. La eficacia de la vacuna fue del 59,5% en los participantes de más de 18 años y que habían recibido la segunda dosis de la vacuna entre 4 y 12 semanas, ya que se encontraron 64 casos de COVID-19 en el grupo que habían recibido la vacuna y 154 casos de COVID-19 en el grupo que habían recibido el placebo. Posteriormente, se demostró que la eficacia de la vacuna de AstraZeneca es mayor cuanto mayor sea el intervalo de tiempo entre la primera y la segunda dosis. Por ello, la propia farmacéutica recomienda administrar la segunda dosis en el intervalo de 12 semanas.

Sin embargo, la seguridad de la vacuna se evaluó teniendo en cuenta los datos obtenidos de los cuatro estudios clínicos realizados en Reino Unido, Brasil y Sudáfrica. En el estudio de la seguridad participaron 23745 personas mayores de 18 años: 12021 personas habían recibido al menos una dosis, 8266 habían recibido dos dosis y el resto pertenecían al grupo placebo.

Efectos adversos

Las reacciones adversas más comunes fueron: inflamación en el lugar de la inyección (63,7%), dolor en el lugar de la inyección (54,2%), dolores de cabeza (52,6%), cansancio o fatiga (53,1%), dolor muscular (44,0%), malestar (44,2%), y fiebre (7,9%), escalofríos (31,9%), dolor en las articulaciones (26,4%), y náuseas (21,9%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve a moderada, desapareciendo a los pocos días tras la vacunación, y son menos frecuentes tras la administración de la segunda dosis.

Además, los estudios continuos de farmacovigilancia han permitido determinar nuevas reacciones adversas asociadas a la vacuna y desconocidas en los estudios de seguridad, como la trombosis y trombocitopenia (Hasta el 22 de marzo y en una población vacunada de 25 millones, se identificaron 62 casos de trombosis del seno venoso cerebral y 24 casos de trombosis de venas esplácnicas, de los cuales 18 paciente fallecieron). Por ello, estas reacciones han sido catalogadas como reacciones adversas graves pero muy raras ya que la probabilidad de sufrir una reacción adversa de este tipo es inferior a 1/10.000, pero es superior a la probabilidad que cabría esperar de sufrir estos episodios en la población general.

Hasta el momento se han descrito diferentes tipos de trombosis, entre los que se encuentran las trombosis venosas (como la trombosis del seno venoso cerebral), trombosis de la vena esplácnica y trombosis arterial simultáneamente con trombocitopenia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
Sistema inmunológico	Anafilaxia (Frecuencia no conocida) Hipersensibilidad (Frecuencia no conocida)				
Sistema nervioso	Cefalea		Mareo Somnolencia		
Sangre y sistema linfático		Trombocitopenia	Linfadenopatía		
Trastorno vascular					Trombosis/ trombocitopenia
Sistema gastrointestinal	Náuseas	Vómitos Diarrea			
Piel y tejido subcutáneo			Hiperhidrosis Picor Exantema		
Sistema musculoesquelético y tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Sensibilidad, Dolor, Calor y Picor en el lugar de la inyección Fatiga Malestar Escalofríos	Hinchazón Eritema Fiebre			

Tabla 4.6: Reacciones adversas de Vaxzeveria.

Autorización

La vacuna de AstraZeneca consiguió la autorización para su comercialización en toda la Unión Europea el día 29 de enero de 2021 al obtener la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). La autorización determinó el uso de esta vacuna en personas mayores de 18 años, puesto que en los estudios de eficacia y seguridad no hubo participantes menores a esta edad. Unas semanas después, y a pesar de la autorización de la EMA, muchos países europeos prohibieron o establecieron límites de edad para su uso al confirmarse varios casos graves de trombosis asociados a la vacuna. En el caso de España, la vacuna de AstraZeneca está siendo administrada en personas mayores de 60 años, ya que la mayoría de las reacciones adversas descritas se produjeron en mujeres menores de 60 años.

3.1.3 Vacuna de Janssen (Ad26.COV2-S)

La vacuna Ad26.COV2-S ha sido desarrollada por la farmacéutica Janssen que, a su vez forma parte del grupo Johnson&Johnson, y está indicada para prevenir la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 en personas mayores de 18 años. Es una vacuna monovalente que emplea un único vector viral, concretamente un adenovirus tipo 26 humano no replicativo y recombinante (Ad26.COV2-S), que ha sido modificado genéticamente para contener el gen que codifica la proteína S del SARS-CoV-2 (EMA, 2021).

Modo de actuación

La vacuna comercializada por Janssen contiene un vector único de adenovirus tipo 26 humano que es utilizado como medio de transporte para introducir en el organismo el gen que codifica la proteína pico de superficie (proteína S) del SARS-CoV-2. Tras la vacunación, el gen presente en el vector viral codifica la proteína S, que se expresa temporalmente, y genera una respuesta inmunitaria celular al ser reconocida como extraña. Esta respuesta inmunitaria es llevada a cabo por los linfocitos T y B del sistema inmunológico y estimula la producción de anticuerpos neutralizantes frente a la proteína S.

Cuando una persona vacunada se enfrenta al COVID-19, los anticuerpos neutralizantes se unirán a la proteína S del SARS-CoV-2 impidiendo que el virus pueda utilizarla para fusionarse con las células huésped, replicarse y generar la enfermedad.

Características

Ad26.COVS-2 es una vacuna no infecciosa que no puede producir enfermedad por adenovirus ni por SARS-CoV-2 porque utiliza un vector de adenovirus sin capacidad replicativa. Se distribuye en viales de 5 dosis por lo que cada vial contiene 2,5 ml de líquido inyectable, correspondiendo cada dosis a 0,5 ml. Cada dosis contiene al menos 8,92 log₁₀ de unidades infecciosas de adenovirus tipo 26. Los viales no precisan disolución y para su conservación, el vial puede estar entre -25 °C y -15°C y protegido de la luz para mantener sus propiedades durante 2 años o puede almacenarse en un frigorífico entre 2°C y 8°C, protegido de la luz, durante un máximo de 3 meses o 6 horas tras ser perforado para extraer alguna dosis. La vacuna se administra por vía intramuscular en la zona del deltoides y es una vacuna monodosis, es decir, solo se administra una dosis para conseguir una protección óptima. Tras la administración de la vacuna, la protección óptima se empieza a conseguir pasadas dos semanas y en los primeros estudios de eficacia determinaron una eficacia del 67% a los 14 días de la administración de la vacuna y del 85% a los 28 días de la administración de la vacuna.

Ensayo clínico

Fue un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo que inscribió a 810 personas entre las fases 1 y 2, pero comenzó con la participación de 25 personas en la fase 1. Los 25 participantes se dividieron en 5 grupos experimentales y cada grupo, compuesto de 5 personas, recibió un régimen de vacuna diferente.

El primer grupo, recibió dos dosis de 5×10^{10} partículas virales de Ad26.COVS-2 (dosis baja) separadas en el tiempo 56 días; el segundo grupo, recibió una dosis baja y a los 56 días placebo; el tercer grupo, recibió dos dosis de 1×10^{11} partículas virales de Ad26.COVS-2 (dosis alta) separadas en el tiempo 56 días; el cuarto grupo, recibió una dosis alta y a los 56 días placebo; y por último, el quinto grupo recibió dos dosis de placebo separadas en el tiempo 56 días. Los resultados analíticos de las fases 1 y 2 mostraron una seguridad, tolerancia y respuestas inmunitarias aceptables tras la administración de una única dosis, ya fuese alta o baja. Además, se observó una mayor frecuencia de reacciones adversas con la dosis alta de la vacuna y una disminución de estas reacciones adversas con la edad. Por ello, los estudios de fase 3 fueron evaluados con la administración de una única dosis (dosis

baja), ya que una sola dosis era suficiente para producir una fuerte respuesta inmunitaria, y en ellos, se determinó la seguridad y eficacia de la vacuna.

En los análisis de eficacia del estudio de fase 3 participaron 44325 personas de 18 años o más, y se llevó a cabo en EE UU, Sudáfrica y América Latina. Del total de participantes, se incluyó a 19630 personas del grupo que recibió la vacuna y 19691 personas del grupo que recibió el placebo, para el análisis de la eficacia. Los resultados (**tabla 4.7**), pasados 14 días de la administración de la vacuna, mostraron una eficacia del 67% en pacientes sin infección previa de SARS-CoV-2, ya que se encontraron 116 casos positivos de COVID-19 en el grupo de vacunados y 348 casos positivos en el grupo placebo.

	Ad26.COV2.S (N=19630) Nº de casos de COVID-19	PLACEBO (N=19691) Nº de casos de COVID-19	EFICACIA (95% IC) %
Eficacia 14 días después de su administración			
Entre 18-59 años (80% del estudio)	95	260	63,7%
≥ 60 años (20% del estudio)	21	88	76,3%
COVID-19 severo-crítico	116	348	67 %

Tabla 4.7: Resultados obtenidos del estudio de la efectividad pasados 14 días tras la administración de la vacuna. La eficacia fue obtenida al relacionar los casos de COVID-19 severos-críticos entre el grupo de los vacunados y el grupo placebo.

En los estudios de seguridad participaron 21895 personas de 18 años o más. Todos los participantes habían recibido la vacuna y tuvieron un seguimiento de dos meses para determinar los efectos adversos.

Efectos adversos

Las reacciones adversas más comunes fueron: dolor en el lugar de la inyección (>40%), dolores de cabeza y fatiga (>30%), náuseas (<15%) y fiebre (9%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve a moderada, desapareciendo a

los pocos días tras la vacunación, y son menos frecuentes tras la administración de la segunda dosis.

Además, los estudios continuos de farmacovigilancia han permitido determinar nuevas reacciones adversas asociadas a la vacuna y desconocidas en los estudios de seguridad, como la trombosis y trombocitopenia (En una población vacunada de 7 millones, se identificaron 8 casos, de los cuales 1 paciente falleció). Por ello, ambas reacciones han sido catalogadas como reacciones adversas graves pero muy raras ya que la probabilidad de sufrir una reacción adversa de este tipo es inferior a 1/10.000, pero es superior a la probabilidad que cabría esperar de sufrir estos episodios de trombosis en la población general. Hasta el momento se han descrito diferentes tipos de trombosis, entre los que se encuentran las trombosis venosas (como la trombosis del seno venoso cerebral), trombosis de la vena esplácnica y trombosis arterial simultáneamente con trombocitopenia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)
Sistema inmunológico				Hipersensibilidad, Urticaria	
Sistema nervioso	Cefalea		Temblores		
Trastornos vasculares					Trombosis/ trombocitopenia
Sistema respiratorio		Tos	Estornudos, dolor orofaríngeo		
Sistema gastrointestinal	Náuseas				
Piel y tejido subcutáneo			Erupción cutánea, Hiperhidrosis		
Sistema musculoesquelético y tejido conjuntivo	Mialgia	Artralgia	Debilidad, Dolor de espalda		

Continúa en la siguiente página

(Continuación)

Trastornos generales	Fatiga y dolor en el lugar de inyección	Pirexia, eritema e hinchazón en el lugar de inyección y escalofríos	Malestar general		
----------------------	---	---	------------------	--	--

Tabla 4.8: Reacciones adversas del medicamento.

Autorización

La vacuna de Janssen consiguió la autorización de la Comisión Europea el 11 de marzo de 2021, al recibir el visto bueno de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Fue la cuarta vacuna en conseguir la autorización de comercialización en toda la Unión Europea, permitiéndose así, su uso en personas de 18 años o mayores. Anteriormente, había sido autorizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA).

3.1.4 Vacunas Españolas (CSIC)

En España se están desarrollando 4 vacunas diferentes frente al COVID-19:

Por un lado, el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del Consejo Superior de Investigación (CSIC) está desarrollando tres proyectos diferentes de vacunas contra el COVID-19:

- Uno de los proyectos está dirigido por el virólogo Luis Enjuanes, y tras una entrevista realizada el 22 de marzo de 2021 por el propio Enjuanes (CSIC, 2021), se dio a conocer que se trata de un prototipo de vacuna intranasal y de una sola dosis que protegerá contra la infección y la transmisión del SARS-CoV-2. El prototipo está obteniendo resultados muy esperanzadores y podría llegar a ser una de las mejores vacunas contra la enfermedad por varios motivos:
 1. Es autoamplificable. La cantidad de ARN que se inyecta con la vacuna puede multiplicarse por 5000 veces dentro del organismo.
 2. Genera una inmunidad esterilizante. Las personas que reciban esta vacuna no solo no enfermarán, sino que tampoco se infectarán ni transmitirán el virus.

3. Su administración podría ser intranasal, lo que facilita su administración y proporciona mayor protección en las vías respiratorias.

La vacuna es muy parecida a la desarrollada unos años antes contra el virus MERS y se basa en un virus vivo y atenuado al que le han quitado una colección de genes para evitar su propagación. Además, la vacuna contiene un ARN autoamplificable que estará encapsulado para evitar su degradación al administrarlo. Según el propio Enjuanes, esta vacuna podría estar lista para el primer trimestre de 2022, ya que antes deben realizarse los ensayos clínicos que prueben su seguridad y eficacia.

- El segundo proyecto está dirigido por otro científico del CSIC, Mariano Esteban, cuya vacuna se basa en subunidades antigénicas que crean vectores virales basados en una modificación del virus *Vaccinia* (llamado MVA), para que contenga la proteína S de la superficie del SARS-CoV-2 y se generen anticuerpos.
- El tercer proyecto está dirigido por Vicente Larraga y se trata de un prototipo de vacuna que emplea un ADN recombinante, fragmentos de información genética, que contienen los genes responsables de codificar las subunidades de la proteína S (espícula) del SARS-CoV-2.

Por otra parte, un equipo de la farmacéutica Grifols junto a otras administraciones están llevando a cabo otro proyecto que pretende desarrollar una vacuna universal contra el COVID-19. La vacuna se basa en una inmunoglobulina anti-SARS-CoV-2 (inmunoglobulina de Grifols, Gamunex®-C) de administración subcutánea obtenida a partir de donantes de plasma que han superado la enfermedad y que proporcionan inmunidad inmediata contra el COVID-19. En una nota de prensa publicada el 18 de enero de 2021, Grifols anunció que prevé comenzar un ensayo clínico en el mes de febrero de 2021 para determinar la seguridad y eficacia del medicamento. El ensayo clínico estará liderado por los investigadores Oriol Mitjà y Bonaventura Clotet, del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona y en el estudio participarán 800 individuos asintomáticos pero positivos en SARS-CoV-2 en test diagnóstico. Los primeros resultados podrían conocerse en primavera.

4.2 Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España

A fecha de 7 de mayo, en la Unión Europea (incluida España) se dispone de 4 vacunas diferentes que han sido autorizadas por la Comisión Europea: Comirnaty, de Pfizer/BioNTech, autorizada el 21 de diciembre de 2020; vacuna de Moderna, autorizada el 6 de enero de 2021; Vaxzevria, de AstraZeneca, autorizada el 29 de enero de 2021 y vacuna de Janssen/Johnson & Johnson, autorizada el 11 de marzo de 2021 (Comisión Europea, 2021).

En España, se ha elaborado una estrategia de vacunación a corto-medio plazo para administrar las vacunas a toda la población. La estrategia desarrollada por el Ministerio de Sanidad (2021), consiste en dividir a la toda la población en grupos y, posteriormente, ir vacunando a esos grupos por orden de prioridad.

Para determinar la prioridad de los grupos se ha tenido en cuenta: el alto riesgo de enfermedad grave y muerte al infectarse con el SARS-CoV-2, el nivel de exposición al virus, las funciones que desempeña cada profesional para la población, etc... y se han establecido los siguientes grupos:

- Grupo 1. Residentes y personal sanitario y socio-sanitario que trabaja en centros de mayores y de atención a grandes dependientes.
- Grupo 2. Personal de primera línea en el ámbito sanitario y socio-sanitario.
- Grupo 3. Otro personal sanitario y socio-sanitario y trabajadores de instituciones penitenciarias.
- Grupo 4. Personas consideradas como grandes dependientes (grado III de dependencia, es decir, con necesidad de intensas medidas de apoyo) que no estén actualmente institucionalizadas.
- Grupo 5. Personas vulnerables por su edad, no residentes de centros de mayores.
- Grupo 6. Colectivos con una función esencial para la sociedad, desarrollando su actividad con carácter presencial, al menos una parte de la jornada.
- Grupo 7. Personas con condiciones de muy alto riesgo.
- Grupo 8. Personas entre 60 y 65 años de edad.
- Grupo 9. Personas entre 50 y 59 años de edad.
- Grupo 10. Personas entre 40 y 49 años de edad.

Desde que comenzó la vacunación se han producido alteraciones en la estrategia de vacunación por grupos prioritarios debido a las reacciones adversas producidas por

las vacunas de AstraZeneca y Janssen. Finalmente, y tras las decisiones de las autoridades sanitarias, la vacuna de AstraZeneca se recomienda para personas mayores de 60 años y la vacuna de Janssen se utilizará para todos los grupos por orden de prioridad. Estas decisiones están avaladas por numerosos informes positivos de las agencias sanitarias e indican que los beneficios de las vacunas son mucho mayores que los riesgos.

Además, en la estrategia de vacunación se han marcado varios objetivos hasta alcanzar el 70% de la población española inmunizada:

- 1) 5 millones de inmunizados para la primera semana de mayo.
- 2) 10 millones de inmunizados para la primera semana de junio.
- 3) 15 millones de inmunizados para la tercera semana de junio.
- 4) 25 millones de inmunizados para la cuarta semana de julio.
- 5) Objetivo final: inmunizar al 70 % de la población española (33 millones de inmunizados), consiguiendo la inmunidad de grupo, para finales del mes de agosto.

5. CONCLUSIONES

- Hay más de 200 vacunas experimentales en desarrollo, de las cuales más de 60 están en fase clínica y al menos 7 de ellas han empezado a administrarse en diferentes países.
- Todas las vacunas autorizadas por la Comisión Europea (Comirnaty, de Pfizer/BioNTech, autorizada el 21 de diciembre de 2020; vacuna de Moderna, autorizada el 6 de enero de 2021; Vaxzevria, de AstraZeneca, autorizada el 29 de enero de 2021 y vacuna de Janssen/Johnson & Johnson, autorizada el 11 de marzo de 2021) son seguras y eficaces contra el COVID-19, ya que todas ellas han pasado unas evoluciones exhaustivas de calidad, eficacia y seguridad antes de ser aprobadas.
- Todas las vacunas producen alguna reacción adversa grave que conllevan un riesgo para la salud de la persona vacunada, pero debido a la baja probabilidad de sufrir esos efectos adversos, los beneficios son mucho mayores que los riesgos. En el caso de AstraZeneca y Janssen, se ha asociado la formación de trombos con presencia de trombopenia en casos muy raros, mientras que su uso ha producido un gran beneficio al descender el número de hospitalizaciones y muertes por COVID-19.

- Las vacunas generan artificialmente inmunidad en la población y proporcionan protección frente a la enfermedad sin desarrollarla.
- La vacunación es la herramienta más útil para frenar la expansión de la pandemia. Cuando un alto porcentaje de la población ha sido vacunada, se alcanza la inmunidad colectiva, dificultando la circulación del SARS-CoV-2 por la población ya que muchas personas presentarán anticuerpos neutralizantes.
- Las vacunas reducen la probabilidad de contraer y desarrollar una enfermedad severa o crítica, con síntomas graves.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Artículos:

BERDASQUERA CORCHO, D., CRUZ MARTÍNEZ, G., SUÁREZ LARREINAGA, C.L. (2000). La vacunación: Antecedentes históricos en el mundo. *Rev Cuba Med Gen Integral*, 16 (4): 375-378.

CHAN, J.F., KOK, K.H., ZHU, Z., CHU, H., TO, K.K., YUAN, S. (2020). Caracterización genómica del nuevo coronavirus patógeno humano de 2019 aislado de un paciente con neumonía atípica después de visitar Wuhan. *Emerg Microb Infect*, 9: 221-236.

COTO, C. E. (2002). La viruela: peste del pasado, amenaza del presente. *Química Viva*, 1(1): 5-14.

GORBALENYA, A.E., BAKER, S.C., BARIC, R.S. (2020). La especie coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo: clasificando 2019-nCoV y nombrándolo SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 5: 536–44.

HENDERSON, D.A. (1997). Vacuna de Edward Jenner. *Informes de salud pública (Washington, DC: 1974)*, 112 (2): 116-121.

KRAMMER, F. (2020). Vacunas contra el SARS-CoV-2 en desarrollo. *Nature*, 586 (7830): 516-527.

LAM, T.T., JIA, N., ZHANG, Y.W., SHUM, M.H., JIANG, J.F., ZHU, H.C., TONG, Y.G., SHI, Y.X., NI, X.B., LIAO, Y.S., LI, W.J., JIANG, B.G., WEI, W., YUAN, T.T., ZHENG, K., CUI, X.M., LI, J., PEI, G.Q., QIANG, X., CHEUNG, W.Y., LI, L.F., SUN, F.F., QIN, S., HUANG, J.C., LEUNG, G.M., HOLMES, E.C., HU, Y.L., GUAN, Y., CAO, W.C. (2020). Identificación de coronavirus relacionados con el SARS-CoV-2 en pangolines malayos. *Nature*, 583 (7815): 282-285.

LETKO, M., MARZI, A., MUNSTER, V. (2020). Evaluación funcional de la entrada celular y el uso de receptores para el SARS-CoV-2 y otros betacoronavirus de linaje B. *Microbiología de la naturaleza*, 5 (4): 562-569.

LIN, J., ZHANG, J.S., SU, N., XU, J.G., WANG, N., CHEN, J.T., CHEN, X., LIU, Y.X., GAO, H., JIA, Y.P., LIU, Y., SUN, R.H., WANG, X., YU, D.Z., HAI, R., GAO, Q., NING, Y., WANG, H.X., LI, M.C., KAN, B., DONG, G.M., AN, Q., WANG, Y.Q., HAN, J., QIN, C., YIN, W.D., DONGS, X.P. (2007). Seguridad e inmunogenicidad de un ensayo de fase I de la vacuna inactivada del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo. *Terapia antiviral*, 12 (7): 1107.

LIU, Y.C., KUO, R.L., SHIH, S.R. (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*, 43 (4): 328–333.

MARTIN, J.E., LOUDER, M.K., HOLMAN, L.A., GORDON, I.J., ENAMA, M.E., LARKIN, B.D., ANDREWS, C.A., VOGEL, L., KOUP, R.A., ROEDERER, M. (2008) Una vacuna de ADN del SARS induce respuestas inmunitarias celulares y de anticuerpos neutralizantes en adultos sanos en un ensayo clínico de fase I. *Vacuna*, 26 (50): 6338–6343.

MORENO, M., AMAT, J., MOYA, M., CRUZ, S. (2005) Reacciones adversas producidas por vacunas infantiles. *Alergol Inmunol Clin*, 20: 51-63.

RATHORE, J.S., GHOSH, C. (2020). Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2), un patógeno de reciente aparición: una descripción general. *Patógenos y enfermedades*, 78 (6).

SANTOS SÁNCHEZ, N.F., SALAS CORONADO, R. (2020). Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y posibles fármacos para prevenir y COVID-19. *Medwave*, 25;20(8): e8037.

WRAPP, D., WANG, N., CORBETT, K.S., GOLDSMITH, J.A., HSIEH, C.L., ABIONA, O., GRAHAM, B.S., MCLELLAN, J.S. (2020). Estructura Cryo-EM del pico de 2019-nCoV en la conformación de prefusión. *Science*, 367 (6483): 1260-1263.

ZHOU, P., YANG, X.L., WANG, X.G., HU, B., ZHANG, L., ZHANG, W., SI, H.R., ZHU, Y., LI, B., HUANG, C.L., CHEN, H.D., CHEN, J., LUO, Y., GUO, H., JIANG, R.D., LIU, M.Q., CHEN, Y., SHEN, X.R., WANG, X., ZHENG, X.S., ZHAO, K., CHEN, Q.J., DENG, F., LIU, L.L., YAN, B., ZHAN, F.X., WANG, Y.Y., XIAO, G.F., SHI, Z.L. (2020). Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen en murciélagos. *Nature*, 579: 270–273.

Libros y Revistas:

CAUERHFF, A. (2007). Respuesta inmune: anticuerpos, alergias, vacunas y reproducción humana. Eudeba.

DEBARY, W.T. (1972). The Buddhist tradition in India, China and Japan. New York: Vintage Books.

Capítulos:

BUCK, C., LLOPIS, A., NÁJERA, E., TERRIS, M. (1988). Hipócrates: Aires, aguas y lugares. En: *El desafío de la Epidemiología* (pp. 18-19). OPS-OMS Washington, Pub Cient 505

CASTILLO, M. (1984). Epidemiología. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 124-127.

LEUNG, A.K. (2011). "Variolación" y vacunación en la China imperial tardía, Ca 1570-1911. En: Historia del desarrollo de vacunas. Plotkin, S.A. (ed.) Nueva York: Springer; 5-12.

TORTORICI, M.A., VEESLER, D. (2019). Información estructural sobre la entrada del coronavirus. En: *Avances en la investigación de virus* (Vol.105, pp. 93-116). Prensa académica.

Páginas web:

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2021). CIMA. Ficha técnica Comirnaty. Consultado el 3 de mayo. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1201528001/P_1201528001.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2021). CIMA. Ficha técnica Vacuna Moderna. Consultado el 7 de mayo. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201507001/FT_1201507001.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2021). CIMA. Ficha técnica Vaxzevria. Consultado el 8 de mayo. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211529001/FT_1211529001.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2021). CIMA. Ficha técnica Vacuna Janssen. Consultado el 9 de mayo. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201525001/FT_1201525001.pdf

Agencia Europea del Medicamento. (2021). Vacuna con vector de adenovirus recombinante contra el Covid-19 (Vaxzevria): resumen de las características del producto de la EU. Consultado el 8 de mayo de 2021. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>

Agencia Europea del Medicamento. (2021). Vacuna con vector de adenovirus recombinante contra el Covid-19 (Janssen): resumen de las características del producto de la EU. Consultado el 9 de mayo de 2021. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>

Agencia Europea del Medicamento. (2021). Vacuna de ARNm de Covid-19 (Comirnaty): resumen de las características del producto de la EU. Consultado el 3 de mayo de 2021. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>

Agencia Europea del Medicamento. (2021). Vacuna de ARNm de Covid-19 (Moderna): resumen de las características del producto de la EU. Consultado el 7 de mayo de 2021. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>

Agencia Europea del Medicamento. (2021). Vacunas contra el COVID-19: descripción general y autorización de comercialización en la EU. Consultado el 3 de mayo de 2021. Disponible en:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>

Comisión Europea. (2021). Estrategia de vacunación de la EU. Consultado el 21 de abril de 2021. Disponible en:

https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/eu-vaccines-strategy_en

Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Nota de prensa (22 de marzo de 2021). Luis Enjuanes: vacuna intranasal y de una sola dosis muy potente. Consultado el 10 de mayo de 2021. Disponible en:

<https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/luis-enjuanes-vamos-por-una-vacuna-intranasal-y-de-una-sola-dosis-muy-potente>

Farmacéutica Pfizer. (2021). Desarrollo de la vacuna contra el COVID-19: Comirnaty. Ensayo Clínico. Consultado el 3 de mayo de 2021. Disponible en:

<https://www.pfizer.com/science/coronavirus/vacuna>

Ministerio de Sanidad. (11 de mayo de 2021). Estrategia de Vacunación frente al COVID-19 en España. Actualización 7. Disponible en:

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion7_EstrategiaVacunacion.pdf