



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

ENFOQUES QUÍMICOS PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS



JOSÉ ANTONIO GALÁN SÁNCHEZ



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Trabajo fin de grado

Grado en Farmacia

Enfoques químicos para el desarrollo de vacunas

Autor: José Antonio Galán Sánchez

Tutor: José Ignacio Candela Lena



Facultad de Farmacia

Departamento de Química Orgánica

Tipo de proyecto: Revisión bibliográfica

Sevilla, 29 de junio 2021

RESUMEN

Las vacunas han sido uno de los descubrimientos más importantes en la historia de la medicina. Durante años las enfermedades contagiosas han sido uno de los problemas más importantes a nivel de salud pública en todo el mundo. Con la llegada de las vacunas estas enfermedades que han causado importantes epidemias e incluso pandemias se han podido ir controlando e incluso ser erradicadas. En enero de 2020 se identifica el nuevo coronavirus que produce una enfermedad respiratoria en poco tiempo. Éste rápidamente se expande por todo el mundo dando lugar a una importante pandemia lo que hace que se inicie una contrarreloj a nivel mundial en busca de la vacuna que consiga detener la progresión de este virus. Es a finales del año 2020 cuando se aprueba la primera vacuna para luchar contra la enfermedad producida por la covid-19. A partir de aquí, la carrera por seguir buscando diversas soluciones y por tanto el estudio de nuevas vacunas ha ido avanzando. Como muestra de eficacia y seguridad, la OMS aprobó en España secuencialmente el uso de cuatro : una plataforma que usa la nueva tecnología del ARNm de Pfizer/BioNTech (aprobada el 31 de diciembre de 2020), la vacuna que usa el vector viral de AstraZeneca (15 febrero 2021), al igual que la de Johnson y Johnson (12 marzo 2021) y Moderna que usa también la nueva tecnología del ARNm (1 mayo 2021). Además, en el resto del mundo hay numerosas vacunas tanto en estudio como en uso con el objetivo de erradicar esta enfermedad.

Palabras claves: vacunas, covid-19, pandemia, virus, ARNm, vector viral, SARS-CoV-2, Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Johnson y Johnson.

ABSTRACT

Vaccines have been one of the most important discoveries in the history of medicine. For years contagious diseases have been one of the most important public health problems in the world. With the arrival of vaccines, these diseases that have caused major epidemics and even pandemics have been controlled and even eradicated. In January 2020 they identify the new coronavirus that causes a respiratory disease in a short time. This rapidly spreads throughout the world, giving rise to a major pandemic, which starts a worldwide marathon in search of the vaccine that can stop the progression of this virus. It is at the end of 2020 when the first vaccine to fight the disease caused by covid-19 is approved. From here on, the race to continue looking for different solutions and therefore the study of new vaccines has progressed. As a demonstration of efficacy and safety, the WHO sequentially approved the use of four vaccines, which are the ones currently in use in Spain: a platform that uses the new mRNA technology from Pfizer / BioNTech (approved on December 31, 2020), the vaccine that uses the viral vector from AstraZeneca (February 15, 2021), as well as Johnson and Johnson's (March 12, 2021) and Moderna that also uses the new mRNA technology (May 1, 2021). In addition, in the rest of the world there are numerous vaccines both under study and in use with the aim of eradicating this disease.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	8
3. METODOLOGÍA	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
<i>Pfizer/BioNTech</i>	17
<i>Moderna</i>	18
Vaxzebria (AstraZeneca).....	21
Jhonson & Jhonson/ Janssen.....	22
Otras vacunas.....	25
5. CONCLUSIONES	28
6. BIBLIOGRAFÍA	29

1. INTRODUCCIÓN

Las vacunas tienen una larga historia, su objetivo ha sido el de proteger a la población frente a una determinada enfermedad. Según la OMS, “las vacunas son preparaciones destinadas a generar inmunidad contra una determinada enfermedad”. Las vacunas consiguen dicho efecto debido a que se estimula una respuesta inmunitaria frente a la enfermedad, de forma que las personas adquieren una memoria en su sistema inmune por mediación de células específicas contra la enfermedad en cuestión.

La historia de las vacunas podemos dividirla en 3 claras etapas: la empírica, la moderna y la nueva oleada tecnológica. (Fernández-Prada et al., 2020a)

En primer lugar, se habla de la etapa empírica donde, en el siglo XVIII el médico inglés, Edward Jenner, creó la que fue la primera herramienta capaz de combatir enfermedades epidémicas, pudiendo así conseguir controlar en el mundo determinadas enfermedades e incluso llegar erradicarlas, como fue en su caso creando la vacuna de la viruela. (Casserly, 2005).

El 14 de mayo de 1796 el médico inoculó en un niño linfa de una de las pústulas de viruela bovina presente en las manos de una ordeñadora.

Surgió así, un procedimiento que se conoció posteriormente como vacunación, por derivarse del latín *uaccina* que significa vaca.

La investigación resultó un tremendo éxito, tras exponer al niño vacunado a la viruela humana y no resultar contagiado. Jenner superó con éxito el experimento y lo publicó en mayo de 1798. En menos de una década la vacunación se había extendido al mundo entero y su descubrimiento se considera como el trabajo pionero o punto de partida de la inmunoterapia, apreciado, como una de las mayores revoluciones en la terapia médica, pues la vacunación no fue solo un arma de lucha contra la viruela, sino que también fue el primer gran propósito social de la Medicina: La prevención. (Wrapp et al., 2020)

Durante este periodo inicial simplemente se observaba empíricamente la actuación de la vacuna. En principio se usaban microorganismos enteros, pero se observó que no era lo idóneo ya que en ciertos casos producía la enfermedad igualmente. Fue con la llegada de Pasteur cuando se asentaron las bases de la atenuación de los microorganismos.(Plotkin, 2014). Las vacunas atenuadas contienen el agente infeccioso que inducen una forma leve de la enfermedad, estimulando de tal modo una fuerte respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos y células.

Durante la década de los 70 del siglo pasado, se inicia la etapa moderna del desarrollo de las vacunas, debido a que tienen lugar dos descubrimientos que van a marcar su desarrollo: la expresión de proteínas en plásmidos y la posibilidad de secuenciar el ADN. Esto supuso un gran avance, ya que no era necesario que la vacuna contuviese el microorganismo al completo, sino que bastaba con la presencia de un fragmento de éste para que el sistema inmunológico entrara en acción, no siendo hasta 1980 cuando la tecnología de ADN recombinante alcanzara su máximo desarrollo (Fernández-Prada et al., 2020b).

Las vacunas desarrolladas durante esta etapa destacan por tener aspectos muy positivos, como pueden ser la seguridad de no usar organismos vivos, la capacidad de crear inmunidad humoral y celular, así como la facilidad de variar los antígenos codificados en los plásmidos (Mota-Sánchez and Mota Sánchez, n.d.)

En cuanto a la última etapa en la que podemos clasificar la historia de las vacunas encontramos la oleada tecnológica, donde se pretende conseguir una mejora notable en la eficacia de éstas, que sean más tolerables para todas las edades, así como buscar que la selección de dianas de nuevos patógenos se simplifique. (Fernández-Prada et al., 2020b)

Por tanto, podemos ordenar las aproximaciones actuales del desarrollo de las vacunas víricas en tres grupos: las que usan el virus integro, las que usan fragmentos de éste para así inducir una respuesta del sistema inmunitario y las que únicamente usan el material genético.

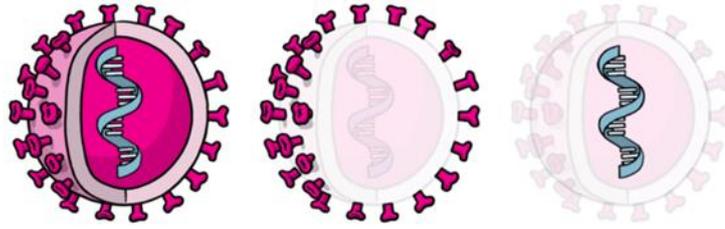


Figura 1. Métodos principales para la fabricación de una vacuna. (Organización mundial de la salud. Los distintos tipos de vacunas que existen. 12 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>)

Además de las vacunas víricas que se mencionan anteriormente existen otros tipos de vacuna como son: las vacunas vivas atenuadas que usan una forma debilitada del causante de la enfermedad. Las vacunas inactivadas que presenta la versión muerta de dicho organismo. Por otro lado, las vacunas subunidades, recombinantes, polisacáridas y combinadas, que usan solo parte del organismo, como puede ser su proteína, cápsula ... Por último, encontramos las vacunas con toxoides que utilizan una toxina fabricada a partir del germen que causa la enfermedad, es decir crean inmunidad a la parte específica que causan la enfermedad. (Duc Ha et al., 2020)

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica lo más actualizada posible respecto a la evolución de las vacunas presentes que han sido desarrolladas para solucionar la grave pandemia producida por el COVID-19.

Para ello nos hemos fijado los siguientes objetivos:

- Describir brevemente la historia de las vacunas.
- Conocer las sintomatologías provocadas por el virus.
- Descripción del virus.
- Conocer las principales vacunas presentes en uso y en estudio.
- Descripción de dichas vacunas.

3. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo el siguiente procedimiento:

Realización de un curso de formación impartido por la Universidad de Sevilla, para el correcto uso de las bases de datos, así como el aprendizaje del uso de Mendeley para el correcto uso de las bibliografías.

Recopilación de la información a nivel bibliográfico en diferentes bases de datos, así como en diversos libros enfocados en el tema. Cabe destacar que Scopus, Pubmed y Google Scholar son las tres principales bases utilizadas, en las cuales se han extraído principalmente artículos y algunos fragmentos de libros, tanto en español como en inglés. Todos ellos, a excepción de la historia de la vacunación, publicados en los últimos dos años, donde el aporte de artículos en relación con el tema ha aumentado considerablemente al ser un virus nuevo.

Las palabras claves usadas principalmente en la búsqueda realizada en las diferentes bases de datos fueron: Covid-19, vacunas (vaccine), química (chemical), SARS-CoV-2, Pfizer, Moderna, AstraZeneca y Janssen

Para aproximarnos al volumen de artículos y empezar a afianzar conocimientos sobre vacunas y la historia de esta, se usó principalmente la base de datos de Scopus y PubMed. Se usaron las palabras “vaccine”, “history” y limitamos la búsqueda a artículos en inglés y español. Aquí, por ejemplo, usando la base Scopus, encontramos un total de 15.225 artículos de los cuales seleccionamos sólo aquellos en que estas palabras claves aparecían en las primeras páginas.

Para acotar más la búsqueda y empezar a centrarnos más en nuestro tema de interés usamos los marcadores booleanos “vaccine AND covid”, añadiendo después el nombre de cada vacuna de interés. Para dicha búsqueda, limitamos esta para artículos de 2020 y 2021. Al buscar únicamente con vaccine AND covid obtenemos unos 10.000 artículos,

pero al incluir la palabra Pfizer por ejemplo, la búsqueda se reduce a 208 artículos lo que agiliza mucho más el uso de artículos útiles para nuestra investigación.

Por otro lado, realizamos búsquedas manuales en Google Scholar, directamente sobre el buscador y dándole prioridad a artículos con más relevancia en la actualidad, así como el uso de webs científicas que nos proporcionan información útil y artículos adjuntos en estas para seguir obteniendo datos e información para complementar los artículos previamente revisados en las bases de datos.

Se excluyeron aquellos artículos cuya fecha de publicación era anterior al inicio de la pandemia.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A pesar del éxito de Jenner, tuvieron que pasar 100 años para que se desarrollara la siguiente vacuna.

Fue con la llegada de Pasteur y Koch cuando se revolucionó la forma en la que el mundo veía las enfermedades infecciosas. Pasteur, por su parte, afirmaba que estas infecciones estaban causadas por pequeños organismos invisibles a simple vista mientras que Koch asentaba sus postulados a raíz de su investigación sobre el carbunco bacteriano, que se trataba de una enfermedad que se transmitía de forma frecuente al hombre desde el ganado. En sus investigaciones sobre el carbunco, Koch descubrió que dicho patógeno se encontraba en la sangre de los animales enfermos, por lo que, en su investigación, Koch tomó sangre de los animales enfermos y se la inoculó a los sanos, observándose que la enfermedad se transmitía. De este modo consiguió establecer la etiología de la enfermedad. (Fuentes Castillo Tutor et al., n.d.)

Además, Koch descubrió que el patógeno podía ser aislado de los individuos enfermos y ser cultivado en el laboratorio sin que este perdiese su capacidad patógena, ya que cuando lo inoculaba en animales sanos, volvía a producir la enfermedad.

De este modo Koch asentó los siguientes postulados:

- La bacteria patógena debe aislarse siempre de animales enfermos y nunca de animales sanos.
- Cuando un animal está enfermo la bacteria debe aislarse en cultivo puro.
- Si la bacteria se inocula a otro individuo debe reproducirse la enfermedad
- La bacteria debe aislarse nuevamente en cultivo puro.

Con la aplicación de estos puntos, en un período de 25 años, se consiguió identificar la mayoría de patógenos lo que resulto un gran avance para el crecimiento de la vacunación.

En 1890, data la mención más temprana a los anticuerpos por parte de Von Behring junto con Kitasato. Estos encontraron la presencia de una sustancia de neutralización en la sangre que podía combatir infecciones. (Ananya Mandal, n.d.). Esto lo demostraron mediante un estudio con conejillos de indias, donde vacunaron a los conejillos con una toxina diftérica. Se demostró que los productos séricos de los conejos contenían una sustancia que prevenía los efectos nocivos de la difteria. Posteriormente demostraron que podían curar a un animal inyectándolo el producto sérico de un animal vacunado. (The History Of Vaccines. Disponible en: <https://www.historyofvaccines.org/es/node/1606>)

Mayer había demostrado que una enfermedad, la cual denominó mosaico del tabaco, era transmisible a plantas sanas utilizando savia de plantas infectas, pero ningún agente infeccioso había podido aislarse hasta entonces.

En 1884 Chamberland, inventó un sencillo filtro que resulto clave para el descubrimiento de los virus. El primer intento para el estudio de enfermedades fue realizado por Ivanowski que, exitosamente, trato de reproducir la enfermedad del mosaico del tabaco a partir de savia filtrada. El investigador interpretó estos resultados diciendo que era una posible toxina secretada por una bacteria, aunque en su última publicación en 1903 hace una detallada descripción de la enfermedad, concluyendo que se trata de una bacteria incultivable.

Más tarde, Beijerinck, concluyó que el agente causante de la enfermedad no era una bacteria y que los virus se mueven en las plantas a través del floema, siendo la

primera vez que se usó la palabra virus para describir a dichos agentes. (Urcuqui Silvio and Ossa Jorge, n.d.)

En el mismo año Loëffler y Frosch, descubrieron algo similar al filtrar unos fluidos vesiculares de bovinos enfermos con fiebre aftosa. Este fue, entonces, el segundo virus conocido y el primero en animales. Posteriormente en 1901 se describió el virus de la fiebre amarilla.

Gracias a estos avances aparecen las primeras vacunas virales, como son la vacuna contra la Influenza y una más segura contra la fiebre amarilla. Sin embargo, la mayor revolución de las vacunas virales llegó con la perfección de las técnicas de cultivos de tejidos unicelulares. (Isaacs, 2020)

Dicho éxito llevó a Salk al cultivo del virus de la poliomielitis en un tejido embrionario humano. Salk toma la decisión de ampliar la población de estudio: sus 3 hijos, el personal de su laboratorio y un colectivo de 600 personas son inmunizados. La vacuna Salk contra la poliomielitis consistió en una dosis inyectada de poliovirus inactivados o muertos que demostró ser muy eficaz y condujo a una disminución de diez veces en la incidencia de la enfermedad, pero desafortunadamente, debido a ciertas técnicas que dieron unas producciones defectuosas, la vacuna llegó al mercado y dio lugar a 149 casos de poliomielitis. Este escenario desastroso fue el motivo para impulsar el desarrollo de una vacuna viva atenuada. (Enders et al., 1949)

Esta segunda vacuna fue en forma oral desarrollada por Albert Sabin usando poliovirus atenuados. (Falleiros-Arlant et al., 2014)

Aprovechando el éxito de las vacunas contra la poliomielitis, comenzaron a surgir vacunas de virus atenuadas. Las más importantes fueron las vacunas para las enfermedades del sarampión, rubeola y paperas, que hoy en día siguen presentes en la conocida como la triple vírica, siendo ésta imprescindible en la vacunación infantil en la actualidad. (Payette and Davis, 2001)

En 1965 Blumberg y Prince estudiando la enfermedad de la hepatitis B descubrieron una proteína externa del virus que podía producir respuesta inmune en células sanguíneas de humanos portadores de la infección. Estos procedimientos fueron

exitosos ya que demostraron que el virus no se propagaba in vitro, pues solo era una porción del virus. Finalmente fue probada en humanos y aprobada para su uso en 1981, siendo la primera vacuna reconocida que empleaba subunidades virales y no un virus completo. (Las vacunas: historia, desarrollo y perspectivas. Disponible en: <http://investigacion.izt.uam.mx/hepa/Vacunas.pdf>)

El triunfo llegó con la vacuna para *H.influenzae*, cuya enfermedad era producida por uno de los seis polisacáridos presentes en ésta, que dio lugar a una vacuna eficaz y segura, a tal nivel, que en gran parte del mundo occidental, la *H.influenzae* fue prácticamente erradicada. (María del Carmen Batlle Almodóvar and Félix Orlando Dickinson Meneses, n.d.)

En 1980 la OMS anunció que, aunque permanece aislada en unos pocos laboratorios, la viruela podría considerarse oficialmente erradicada del planeta. La humanidad había alcanzado una de sus mejores horas. En un rango relativamente corto de menos de 200 años, la comunidad científica logró controlar y finalmente eliminar una de las mayores amenazas de enfermedades infecciosas que la humanidad haya visto jamás. (Díaz Artículo et al., 2011)

Actualmente uno de los conceptos más nuevos es la administración de vacunas de ADN. Estas consisten en producir una inmunización basada en la síntesis intracelular del antígeno, conduciendo por tanto a una respuesta más específica. La gran diferencia y por tanto beneficio que nos aporta este tipo de vacunas es que no se introduce el patógeno. (Mota-Sánchez and Mota Sánchez, n.d.)

A finales de 2019 tuvo lugar la aparición del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) desencadenado por un nuevo coronavirus: el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), haciendo que aumentara el interés y la investigación a gran escala para el desarrollo de vacunas para solventar esta enfermedad.

El SARS-CoV-2 se extendió por China desde la provincia de Wuhan y se ha distribuido a nivel mundial por todos los rincones del planeta. Se trata de una enfermedad que ha provocado innumerables contagios y víctimas mortales entre la población, representando un peligro global que requirió desesperadamente una concienciación de la situación y la asunción de estrategias para reducir la propagación

del virus. Las vacunas preventivas y terapéuticas deben tener un papel fundamental como la forma más natural de sostener el bienestar público. Así, grandes organizaciones y empresas han comenzado a implementar vacunas preventivas contra el SARS-CoV-2.

En cuanto al coronavirus, se trata de un virus ssRNA perteneciente a la familia *Coronaviridae*, que es causante de importantes enfermedades del sistema respiratorio, pudiendo llegar a causar la muerte. Su transmisión se produce principalmente mediante aerosoles, siendo también posible por contacto directo.

La estructura del coronavirus presenta un gran genoma y una envoltura de naturaleza lipídica, presentando las siguientes proteínas estructurales:

- Proteína S (trimeric spike protein) la cual reconoce a los receptores ACE2 que se encuentran en diversos órganos y que se encuentra adherida a las células del huésped. Estas células provocan la escisión de la proteína "spike" dando como resultado la fusión del virus dentro de la célula del huésped.
 - Proteínas de la envoltura que son las responsables del ensamblaje y de la liberación del virus.
 - Proteínas de membrana que son proteínas superficiales, siendo estas las más abundantes del virus. Esta proteína ayuda en la formación y da forma a la envoltura del virus.
 - Proteínas de la nucleocápsida que se encuentra unida al ssRNA del virus. Su función es la de romper el mecanismo de defensa de tal modo que desregula el ciclo celular de la célula huésped.
 - Proteínas de hemaglutinina-esterasa: ayuda a la unión y destrucción de los receptores de ácido siálico presentes en la superficie de la célula huésped.
- (Kumar et al., 2021)

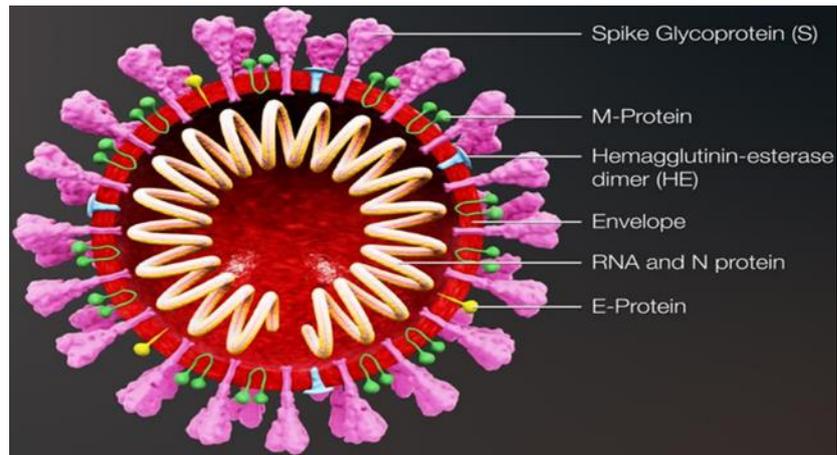


Figura 2. Estructura del SARS-CoV-2 donde se muestra las proteínas presentes en él, a saber, la proteína de pico trimérico o spike protein (S protein), la proteína de nucleocápsida (N protein), proteína de membrana (M protein), proteína de envoltura (E protein) y la proteína de hemaglutinina-esterasa (HE protein) (Blog Oficial del Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid. SARS-CoV-2. Estructura y mecanismo de acción. 14 de abril 2020. Disponible en: <https://cobcm.net/blogcobcm/2020/04/14/sars-cov-2-biologia-estructura/>)

En la actualidad nos encontramos con varias vacunas, las cuales están siendo administradas a lo largo de todo el mundo con el objetivo de erradicar la pandemia. Entre estas encontramos la vacuna de Pfizer, Moderna, AstraZenca y Janssen, aunque también existen otras que bien están en estudio o están siendo administradas en otros países, como son Sputnik, la española del CSIC o incluso la Soberana de Cuba.

Desde el comienzo de esta pandemia causada por el virus de la COVID-19 más de 250 grupos de investigación a nivel mundial han estado trabajando en el desarrollo de alguna vacuna. A fecha de junio de 2021 existen 66 vacunas en fase clínica, de las cuales 21 están en fase 3 y 176 en fase preclínica, siendo la elaborada por Pfizer-BioNTech la más administrada (61 países en concreto). La mayoría de estas vacunas tienen como objetivo común hasta el momento, conseguir una respuesta inmunógena contra la proteína S del SARS-CoV-2. (Casas and Mena, 2021)

Para el desarrollo de dichas vacunas se han seguido dos aproximaciones: las vacunas que usan la tecnología de ARN mensajero y las vacunas de adenovirus.

ARN

En primer lugar, encontramos las vacunas de ARN mensajero. Estas vacunas son una gran novedad en cuanto a inmunología se trata. Usan el ácido ribonucleico con el objetivo de lograr el desarrollo de una respuesta inmune. Para fabricarlas es necesario encontrar las secuencias de ADN que codifican antígenos esenciales del agente infeccioso y después transcribirlo para obtener el ARN correspondiente, el cual se usará como vacuna.

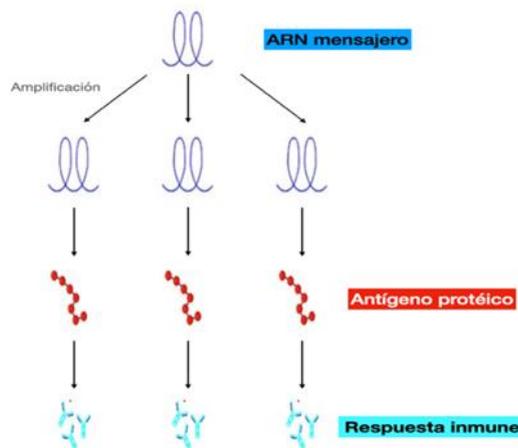


Figura 3. Esquema de ARN autoamplificable para la adquisición de una respuesta inmune.

Una vez administrada, parte del ARN puede degradarse por acción de las ARNasas, pero la fracción que entra en las células genera péptidos similares a los del agente patógeno, lo que provoca una respuesta inmune que protege de la infección. (Coronada and Hidalgo, n.d.)

Nos podríamos preguntar como insertar dicho ARN dentro de una vacuna para posteriormente adquirir dicha inmunidad. Esto se lleva a cabo con la encapsulación del ARN mensajero vírico en un liposoma, que es una vesícula esférica con una membrana compuesta de una doble capa de fosfolípidos, que constan de partes hidrosolubles y liposolubles.

Una vez tenemos el ARNm vírico encapsulado en un liposoma, este se fusiona con la membrana celular de tal modo que el ARNm penetra en la célula por endocitosis. Este ARNm da las instrucciones a la célula para fabricar la proteína S que es la responsable de la infección y después se desintegra rápidamente, sin integrarse en

nuestro ADN (Casas and Mena, 2021). Dicha proteína S activa la respuesta inmunitaria humoral, produciéndose la síntesis de anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2.

Las ventajas que podemos observar en las vacunas de ARN son: la seguridad que nos aporta debido a que no se inocula ningún tipo de microorganismo vivo atenuado, por lo que no existe la más mínima posibilidad de infección. Además, dicho ARNm no llega a integrarse en el genoma, ya que este está formado por ADN y también se trata de un proceso de producción más rápido. (Pardi et al., 2018)

Dentro de esta categoría tenemos las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna

Pfizer/BioNTech

El 2 de diciembre de 2020 se produjo el pistoletazo de salida de la vacunación contra la covid-19 con esta vacuna, siendo Reino Unido el primer país en aprobarla.

Esta vacuna contiene una molécula de ARNm que codifica para la proteína S espicular, proteína que se encuentra en la superficie del virus del SARS-CoV-2 (ver Figura 2) y que el virus necesita para entrar en las células del hospedador. Cuando una persona recibe dicha vacuna, sus células leerán las instrucciones del ARNm y producirán temporalmente la proteína espicular. El sistema inmunológico de la persona reconocerá entonces esta proteína como extraña y producirá anticuerpos para protegerse contra esta, activando las células T (glóbulos blancos) para atacarlo.

Si más tarde, la persona entra en contacto con el virus, su sistema inmunológico reconocerá la proteína S y estará listo para defender el cuerpo contra él, con una eficacia del 95%. Es importante destacar que el ARNm de la vacuna no permanece en el cuerpo, sino que se descompone poco después de la vacunación. (Iulia Catalina Roscu, n.d.)

Cada dosis de esta vacuna (0.3ml) contiene 30 µg del ARNm purificado ya incluidos en sus respectivas nanopartículas de liposomas.

Todas las vacunas además del componente principal presentan una serie de excipientes en su composición. Estos sirven para aumentar la respuesta inmune de la

vacuna, para estabilizarla y prolongar también su periodo de validez, así como preservar los componentes principales de ésta.

En cuanto a excipientes presentes en ésta encontraremos los siguientes:

- (4-hidroxitil) azanediol) bis (hexano-6,1-diol) bis (ALC-3015); (2- hexildecanoato), 2-[(polietilenglicol) -2000] -N, N-ditetradecilacetamida (ALC-0159); 1,2-diestearoil-snglicero-3-fosfocolina (DPSC); y colesterol que son los lípidos usados para formar el liposoma donde se insertara el ARNm.

- Dihidrato cloruro de potasio, fosfato de potasio monobásico, fosfato monobásico de sodio y cloruro de sodio.

- Sacarosa para evitar que las nanopartículas se aglomeren cuando se encuentran congeladas.

- Agua para inyección

Moderna

La vacuna de Moderna contiene ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas. El ARNm codifica la proteína de las espículas del SARS-CoV-2, del mismo modo que la vacuna de Pfizer.

Después de la inyección intramuscular, las células presentes en el lugar de la inyección, incorporan la nanopartícula lipídica, con lo que se introduce de forma eficaz la secuencia de ARNm en las células, para su traducción en la proteína viral. El ARNm introducido no penetra en el núcleo celular ni interacciona con el genoma, es de tipo no replicativo.

Las células inmunitarias reconocen la proteína S del SARS-CoV-2 unida a la membrana como un antígeno extraño desencadenando las respuestas de los linfocitos T y B para generar anticuerpos neutralizantes que pueden contribuir a la protección frente a la COVID-19.

Según los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, el sistema inmunitario defenderá el organismo frente al virus SARS- CoV-2 con una eficacia del 94,1 %

Al igual que Pfizer también se administra en dos dosis. En este caso nos encontramos con unos viales de 0.5 ml el cual contiene 100 µg del ARNm.

En cuanto a la lista de excipientes presentes en esta vacuna están:

- Lípido SM-102
- Colesterol 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)
- 1,2-Dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000 DMG)
- Trometamol
- Clorhidrato de trometamol
- Ácido acético
- Acetato sódico trihidrato
- Sacarosa
- Agua para preparaciones inyectables

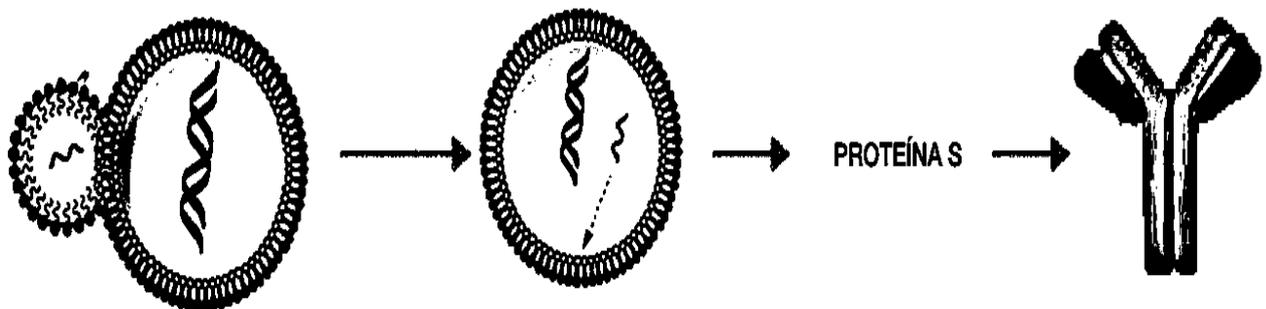


Figura 4: Esquema general vacunas de ARN mensajero. Se puede observar en la primera imagen como el ARNm es insertado en la célula hospedadora por mediación de un liposoma. Seguidamente observamos la presencia del ARNm que ha penetrado en la célula dando instrucciones a la célula para producir proteína S y por tanto creando anticuerpos contra esta.

CARACTERÍSTICAS	PFIZER/BIONTECH	MODERNA
Tipo de vacuna	ARNm(BNT162b2)	ARNm (ARNm-1273)
Dosis	2 dosis Cada dosis contiene 30 µg (0,3ml)	2 dosis Cada dosis contiene 0.5 µg (0,5ml)
Zona de vacunación	Intramuscular. Músculo deltoides	Intramuscular. Músculo deltoides
Grupo de edad	Mayores de 16 años	Mayores de 18 años
Efectividad	95%	94%
Almacenamiento	Los viales de dosis múltiples se almacenan entre -80°C y -60°C. Se puede descongelar y almacenar los viales sin diluir en el refrigerador (2°C a 8°C hasta 5 días. Para uso inmediato, descongelar los viales sin diluir a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los viales sin diluir pueden almacenarse a temperatura ambiente durante no más de 2 horas.	Los viales de dosis múltiples se almacenan entre -25°C y -15°C. Los viales se pueden almacenar refrigerados entre 2 ° C y 8 ° C durante 30 días antes del primer uso. Una vez extraída la primera dosis, el vial debe mantenerse entre 2°C y 25°C. Desechar el vial después de 6 horas.
Coste por dosis	17€	31€

Tabla 1: Comparación entre vacunas Pfizer/BioNTech y Moderna

ADENOVIRUS

Las otras dos vacunas restantes que se administran en España hasta la actualidad, AstraZeneca y Jansen, son de tipo vector viral, es decir usan un virus modificado genéticamente (adenovirus) para que no pueda desarrollarse en el organismo humano, que funciona como portador de una proteína presente en el patógeno, en este caso la proteína S, contra el que se quiere inmunizar, para que se genere una respuesta inmune humoral y celular.

Nuestro sistema inmune reconoce la proteína S que no debería estar en el organismo, por lo que produce anticuerpos y linfocitos T. Los anticuerpos son los responsables de que la proteína S no avance, mientras que los linfocitos T contribuyen a la memoria inmune y destruirán la proteína.

Vaxzebria (AstraZeneca)

Esta vacuna está constituida a partir de otro virus (adenovirus) que se ha modificado para que contenga el gen que produce la proteína S del SARS-CoV-2.

Se trata de una proteína que se halla sobre la superficie del virus SARS-CoV-2 y que este necesita para introducirse en las células del organismo. Una vez administrada, la vacuna libera el gen SARS-CoV-2 en las células del organismo, que lo utilizarán para producir la proteína S. A continuación, el sistema inmunitario reconocerá esta proteína como extraña, producirá anticuerpos y activará las células T (los leucocitos) para atacarla. Si más adelante la persona entra en contacto con el virus SARS-CoV-2, su sistema inmunitario lo reconocerá y estará preparado para defender al organismo contra él. El adenovirus presente en la vacuna no puede reproducirse y no provoca la enfermedad.

La vacunación con Vaxzebria consiste en una pauta de dos dosis separadas, de 0,5 ml cada una. La segunda dosis debe administrarse entre 4 y 12 semanas (28 a 84 días) tras la primera dosis

El listado de excipientes de la vacuna Vaxzebria es el siguiente:

- L-Histidina
- Hidrocloruro de L-histidina monohidrato
- Cloruro de magnesio hexahidrato
- Polisorbato 80 (E 433)
- Etanol
- Sacarosa
- Cloruro de sodio
- Edetato disódico (dihidrato)
- Agua para preparaciones inyectables

Jhonson & Jhonson/ Janssen

Para crear esta vacuna, el gen de la proteína S fue introducido a un virus distinto llamado adenovirus 26. Estos adenovirus son virus comunes que suele causar resfriados o síntomas similares. El adenovirus se modifica para que no cause enfermedad ni pueda replicarse en su interior. Después de que se administre una vacuna de adenovirus modificados, el adenovirus ingresa a las células y libera su ADN viral. La célula utiliza el ADN viral para producir proteínas S. Esto activa el sistema inmunológico del cuerpo para producir anticuerpos y células inmunes que reconocen la proteína S. Si una persona vacunada está expuesta al SARS-CoV-2, su sistema inmunológico ahora puede reconocer el virus y prevenir la infección mediante el uso de anticuerpos y células inmunes que matan al SARS-CoV-2. (Livingston et al., 2021)

Hay que destacar que las vacunas de ADN son más resistentes que aquellas que usan ARNm.

En cuanto a la posología de esta vacuna se trata de una única dosis vía intramuscular de 0,5 ml, a diferencia del resto de vacunas que son dos.

Esto es un punto a favor ya que con una única dosis conseguimos la inmunidad deseada con una eficacia del 72%.

El listado de componentes de dicha vacuna es:

- 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HBCD)
- Ácido cítrico monohidrato
- Etanol
- Ácido clorhídrico
- Polisorbato 80
- Cloruro de sodio e hidróxido de sodio
- Citrato de sodio dihidrato
- Agua para inyectables

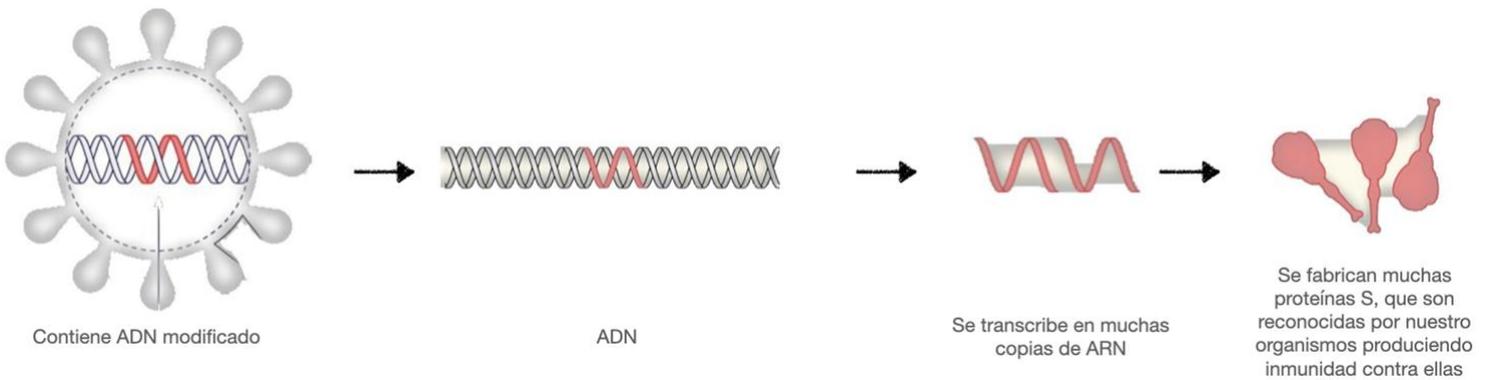


Figura 6: Esquema general vacunas de adenovirus.

CARACTERÍSTICAS	ASTRAZENECA	JANSSEN
Tipo de vacuna	ChAdOx-1	AD26.COVS-2-S
Dosis	2 dosis 0,5ml	Dosis única. 0,5ml.
Zona de vacunación	Intramuscular. Músculo deltoides	Intramuscular. Músculo deltoides.
Grupo de edad	Mayores de 18 años	Mayores de 18 años
Efectividad	63.1%	76.7%
Almacenamiento	En nevera (2°C – 8°C). No congelar. Desde el momento de la primera apertura hasta la administración durante no más de 48 horas en una nevera (2º– 8ºC). En este periodo de tiempo, el producto puede guardarse y utilizarse a temperaturas de hasta 30ºC en un único periodo de hasta 6 horas. Después de este periodo de tiempo, el producto debe ser desechado. No lo devuelva a la nevera.	Conservar y transportar congelada entre -25ºC y -15ºC. La vacuna estará lista para poder ser administrada una vez descongelada. La vacuna se puede distribuir congelada entre -25ºC y -15ºC o descongelada entre 2ºC y 8ºC. No volver a congelar.
Coste por dosis	3€	8€

Tabla 2: Comparación entre vacunas de Astrazeneca y Janssen.

Otras vacunas

Además de las 4 vacunas presentes en España, a lo largo de todo el mundo existen otras vacunas que están en uso o bien siguen en estudio.

Entre ellas encontramos la vacuna del CSIC cuyo objetivo es generar vectores virales basados en una modificación del virus Vaccinia (llamado MVA) que contengan alguna de las proteínas de la superficie del virus con relevancia en la infección. Debido a su alta atenuación ya demostrada, la vacuna MVA-COVID-19 sería segura y se podría administrar en todas las edades a todo tipo de población, incluyendo personas con inmunodeficiencias. (García-Arriaza et al., 2021) Es un ejemplo de vacuna basada en proteínas del virus.

También lo es la vacuna NVX-CoV237, más conocida como Novavax. Esta vacuna está diseñada a base de proteínas diseñada a partir de la secuencia genética del SARS-CoV-2. Se creó utilizando la tecnología de nanopartículas recombinantes de Novavax para generar antígeno derivado de la proteína S de coronavirus y se complementa con Matrix-M patentado a base de saponina de Novavax para mejorar la respuesta inmune y estimular altos niveles de anticuerpos neutralizantes. Esta vacuna contiene antígeno proteico purificado y no puede replicarse ni causar Covid-19. NVX-CoV2373 indujo anticuerpos que bloquean la unión de la proteína S a los receptores celulares. Además, la vacuna de Novavax se almacena y es estable entre 2 y 8º C, detalle importante teniendo en cuenta que el resto de las vacunas en uso, se deben conservar a bajas temperaturas. Esta se encuentra envasada en una formulación líquida lista para usar en viales de 10 dosis.

Otra de las vacunas que presenta gran interés son las vacunas candidatas para luchar contra el covid-19, en Cuba. Estas son las vacunas de Soberana (01 y 02), Adbala y Mambisa.

Todas son vacunas de subunidades de proteínas, compuestas por una fracción sintética de la proteína S del SARS-CoV-2, la denominada RBD. Para que este tipo de vacuna sea eficaz, es fundamental saber qué parte de la subunidad del virus (que

antígeno) es más significativo, quedando claro que se trataba del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S.

Soberana 01 es una vacuna de dos dosis basadas en una secuencia de aminoácidos de RBD que, por diseño, permite la dimerización natural (unión de dos subunidades idénticas mediante reacción química, dando lugar a una estructura química única) de dos moléculas de RBD. Esto se combina con vesículas de la membrana externa del meningococo B que actúan como inmunopotenciadores, con el objetivo de inducir la producción de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2. (Conner Gorry MA, 2020)

Entre las ventajas que presenta el uso de esta tecnología, VA-MENGOC-BC, encontramos que se usa una tecnología ya establecida y probada hace más de 30 años, lo que se traduce en un desarrollo más rápido y con unas ventajas de seguridad para estas vacunas candidatas. Además, que el uso de crear una vacuna basada en la proteína RBD presenta unas altas posibilidades de éxito porque los estudios en paciente que se recuperan del covid-19 muestran que dicha proteína, es el componente más relevante para inducir anticuerpos neutralizantes.

Por su parte, la conocida vacuna Sputnik V, destaca por el uso de dos serotipos variables, que se administran con 21 días de diferencia. El adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26) y el vector rAd5, a los cuales se les ha incorporado el gen que codifica para proteína S de virus SARS-CoV-2.(C A Green 1, n.d.)

Esta tecnología es denominada prime boost heteróloga y ha mostrado inducir una respuesta inmunológica por lo general más robustas que las prime boost homólogas, como puede ser la vacuna de AstraZeneca que presenta la misma formulación para la primera y segunda dosis. La eficacia de la vacuna según los datos divulgados es del 91.4%, llegando al 100% en casos graves de la enfermedad.

Las personas que inicien la vacunación con la vacuna Sputnik V deben completar la serie con el mismo producto. No existen datos que avalen la intercambiabilidad entre las distintas vacunas disponibles contra la covid-19.(Logunov et al., 2021)

Por último, se tratará la vacuna alemana CureVac que al igual que Pfizer y Moderna, usa la tecnología de ARNm, destacando como principal diferencia que sus requisitos de mantenimiento son mucho más sencillos, lo que simplifica la conservación y el traslado. Su mecanismo de estabilización del ARN mensajero es diferente al de Pfizer o Moderna, lo que le permite conservarse a temperatura de nevera y no de ultracongelador, esto es un gran avance para facilitar su inoculación.

Vacuna	Fabricante	Tipo	Antígeno	Dosis	Dosificación	Temperatura almacén	Eficacia frente Covid19 grave*	Eficacia global
mRNA-1273	Moderna (US)	mRNA	Proteína de pico(S) de longitud completa con sustituciones de prolina	100ug	2 dosis separadas 28 días	-25-15°C 2-8°C 30 días Temperatura ambiente <12h	100% 14 días después 2ª dosis	92,1 % tras 14 días 1ª dosis, 94,1% después 2ª
BNT162b2	Pfizer-BioNTech(US)	mRNA	Proteína de pico(S) de longitud completa con sustituciones de prolina	30ug	2 dosis separadas 21 días	-80-60°C 2-8°C 5 días. Temperatura ambiente <2h	89% tras 1ª dosis. 100% después 2ª.	52% tras 1ª dosis. 94,6 % 7 días después 2ªdosis
Ad26.Cov2.S	Johnson & Johnson	Vector viral	Vector de adenv humano rec serotipo 26 que codifica una proteína Sars-Cov 2 estabilizada de longitud completa	5x10 ⁶ partículas virales	1 dosis	-20°C; 2-8°C 3meses	85% después de 28 días. 100% trasde 49 días	72% en USA; 66% en latinoamérica; 57% en Sudafrica (a los 28 días)
ChAox1 (AZS1222)	AstraZeneca/Oxford (UK)	Vector viral	Vector adenoviral de chimpancé de replicación deficiente con la proteína SARS Cov-2S	5x10 ⁶ partículas virales	2 dosis separadas 28 días (en estudio intervalos>12 semanas)	2-8°C 6meses	100% 21 días después de primera dosis	64,1 % tras 1ª dosis 70,4% después 2ª
NVX-Cov2373	Novavax Inc (USA)	Subunidad proteica	Proteína s de prefusión de longitud completa recombinante	5ug de proteína y 50ug de adyuvante matriz m	2 dosis	2-8°C 3meses	Desconocido	89,3 % en UK tras dos dosis 60% en sudafrica
CVnCoV	CureVac/Glaxo SmithKline. (Germany)	mRNA	proteína de longitud completa estabilizada por prefusión de la proteína S virus cov 2 sars	12ug	2 separadas 28 días	2-8°C 3meses. Temperatura ambiente 24 horas	Desconocido	Fase 3 en marcha
Gam-Covid-Vac. (SpunikV)	Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (Rusia)	Vector viral	Glicoproteína de longitud completa SARS cov 2 transportadas por vectores adenovirales	10 ¹¹ partículas virales por dosis por cada adenovirus recombinante	2 separadas 21 días (primera rAd26; segunda rAd25)	-18° C (forma líquida); 2-8°C (hielo seco) hasta 6 meses	100% 21 días después de primera dosis	87,6 % 14 días tras 1ª dosis 91,1 % 7 días después de segunda dosis

Tabla 3. Tabla comparativa de las principales vacunas contra la COVID-19.

En la actualidad existen unos 60 candidatos de vacunas que se encuentran en fases clínicas. En torno a unos 15 se encuentran ya en fase 3, lo que implica un alto número de voluntarios controlados.

Desde el comienzo de la pandemia de la COVID-19, los científicos trabajan para acelerar el desarrollo, la evaluación y adquisición de las vacunas que cumplan con las garantías de calidad, seguridad y eficacia, con el objetivo de erradicar la que está siendo una de las pandemias más importantes que recordaremos para la historia.

5. CONCLUSIONES

- El descubrimiento de la vacuna ha supuesto un antes y un después en la salud pública a nivel mundial.
- Queda demostrada la importancia de la vacunación a nivel mundial para prevenir, curar e incluso erradicar determinadas enfermedades.
- La aparición de una pandemia en pleno año 2020 ha dado lugar a la creación de nuevas tecnologías en las vacunas.
- Los diferentes tipos de vacunas están siendo eficaces independientemente de la tecnología usada para su fabricación.
- Las vacunas contra la COVID-19 junto con las medidas de prevención, son la solución a la actual pandemia.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Prada M, López Trigo JA, Bayas JM, Cambronero M del R. Quo vadis in vaccines: From the empirical approach to the new wave of technology. Vol. 55, Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia. Ediciones Doyma, S.L.; 2020. p. 160–8.
2. Casserly P. Las vacunas y la salud pública. Vol. 103, Arch.argent.pediatr. 2005.
3. Wrapp D, de Vlieger D, Corbett KS, Torres GM, Wang N, van Breedam W, et al. Structural Basis for Potent Neutralization of Betacoronaviruses by Single-Domain Camelid Antibodies. Cell. 2020 May 28;181(5):1004-1015.e15.
4. Plotkin S. History of vaccination. Vol. 111, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. National Academy of Sciences; 2014. p. 12283–7.
5. Fernández-Prada M, López Trigo JA, Bayas JM, Cambronero M del R. Quo vadis in vaccines: From the empirical approach to the new wave of technology. Vol. 55, Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia. Ediciones Doyma, S.L.; 2020. p. 160–8.
6. Mota-Sánchez J, Mota Sánchez J. Vacunas de ADN: inducción de la respuesta inmunitaria.
7. Duc Ha H, Minh Duc N, Minh Thong P. The current update of vaccines for SARS-COV-2. Electronic Journal of General Medicine. 2020 Oct 1;17(5).
8. Fuentes Castillo Tutor C, Luis Blanco Cancelo J, Koch R, biografía su. LOS POSTULADOS DE KOCH: REVISIÓN HISTÓRICA Y PERSPECTIVA ACTUAL.
9. Ananya Mandal. Historia-del-anticuerpo.
10. Urcuqui Silvio, Ossa Jorge. 326738-Texto del capítulo-121316-1-10-20161220.
11. Isaacs D. What history teaches us about vaccines and pandemics. Vol. 41, Microbiology Australia. CSIRO; 2020. p. 168–71.

12. Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing Strain of Poliomyelitis Virus in Cultures of Various Human Embryonic Tissues. *Science*. 1949 Jan 28;109(2822).
13. Falleiros-Arlant LH, Avila-Agüero ML, Brea del Castillo J, Marino C. El desafío del cambio de la vacuna inactivada contra poliomielitis en América Latina: Declaración de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). *Revista chilena de infectología*. 2014 Oct;31(5).
14. Payette PJ, Davis HL. History of vaccines and positioning of current trends. *Current drug targets Infectious disorders*. 2001;1(3):241–7.
15. María del Carmen Batlle Almodóvar, Félix Orlando Dickinson Meneses. 1729-519X-rhcm-18-04-579.
16. Díaz Artículo O, Díaz O, Francisco Xavier Balmis José Salvany Leopart Campañas V. La viruela y el hombre. Más allá del humanismo médico Smallpox and man. Beyond medical humanism Palabras clave. Vol. 10, *Revista de Humanidades*. 2011.
17. Kumar V, Doshi KU, Khan WH, Rathore AS. COVID-19 pandemic: mechanism, diagnosis, and treatment. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 2021 Feb 1;96(2):299–308.
18. Casas I, Mena G. The COVID-19 vaccination. *Medicina Clinica*. 2021 May 21;156(10):500–2.
19. Coronada M, Hidalgo G. Vacunas de ARN: la más prometedora generación de vacunas.
20. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines-a new era in vaccinology. Vol. 17, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group; 2018. p. 261–79.
21. Iulia Catalina Roscu. 60 FC Colaboración. Available from: www.farmaceuticoscomunitarios.org

22. Livingston EH, Malani PN, Creech CB. The Johnson & Johnson Vaccine for COVID-19. Vol. 325, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2021. p. 1575.
23. García-Arriaza J, Garaigorta U, Pérez P, Lázaro-Frías A, Zamora C, Gastaminza P, et al. COVID-19 Vaccine Candidates Based on Modified Vaccinia Virus Ankara Expressing the SARS-CoV-2 Spike Protein Induce Robust T-and B-Cell Immune Responses and Full Efficacy in Mice. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI>
24. Conner Gorry MA. MrOctober2020-Gorry-SOBERANA-Cuba-vaccine-candidates. 2020;22(4).
25. C A Green 1 ES 2, MV 3, SC 2, AV 2, AN 2, RC 2, AJT 1, CSS 1, C de L 4, PK 4, AJP 1. Green CA, Scarselli E, Voysey M, Capone S, Vitelli A, Nicosia A, et al. . Safety and immunogenicity of novel respiratory syncytial virus (RSV) vaccines based on the RSV viral proteins F, N and M2-1 encoded by simian adenovirus (PanAd3-RSV) and MVA (MVA-RSV); protocol for an open-label, dose-escalation, single-centre, phase. 1 clinical trial in healthy adults. *BMJ Open*. (2015) 5:e008748. 10.1136/bmjopen-2015-008748 .
26. Logunov DY, Dolzhikova I v., Shcheblyakov D v., Tukhvatulin AI, Zubkova O v., Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):671–81.