



REIAL ACADÈMIA
DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA



DISCURS

LLEGIT A L'ACTE D'INGRÉS DE L'ACADÈMIC CORRESPONENT
IL·LUSTRE SR. DR. FERNANDO RIUS ALARCÓ
CELEBRAT EL DIA 22 DE JUNY DE 2026

BARCELONA
2026

PRESENTACIÓ A CÀRREC DE L'ACADÈMIC NUMERARI
EXCEL·LENTÍSSIM SR. DR. JOSEP MARIA VENTURA FERRERO

**LA COVID 19 Y LA VACUNA DE ARNm
TRAS SEIS AÑOS DE LA PANDEMIA**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent

Il·lustre Sr. Dr. Fernando Rius Alarcó

Celebrat el dia 22 de juny de 2026

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Maria Ventura Ferrero

Barcelona
2026

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les publicacions,
de les quals és responsable l'autor.*



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Amb la col·laboració del Departament
de Salut de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B-10174-2026
GAM DIGITAL

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Maria Ventura Ferrero

**Excel·lentíssim Senyor President
de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,**

El Dr. Fernando Rius i Alarcó va néixer a València el mes d'agost de 1952 i ell es defineix com un home típicament mediterrani. Com a bon mediterrani, porta el llum i l'olor del mar, allà on vagi, tal com va escriure el Joan Manuel Serrat.

Va viure una infància marcada per l'inici de la convivència després de la postguerra civil.

El seu pare es va quedar orfe en morir l'avi, que era militar, a l'edat dels 33, i la mare el va enviar a ell i als seus dos germans a estudiar al Col·legi M. Cristina a Toledo, que acollia als nens orfes de militars i on cursaria els estudis de Batxillerat.

Va tornar a casa seva, a València, coincidint amb l'inici de la guerra civil. Quan va acabar la guerra, es va casar i va tenir 3 fills, ell i dues germanes. El seu pare treballava com a Delegat d'uns Laboratoris Farmacèutics (i d'aquí potser va vindre la seva vocació pels estudis de farmàcia), al mateix temps que estudiava Dret i la seva mare no treballava, amb el que eren la típica família de la postguerra acomodada i tradicional.

L'ambició del seu pare era que els seus fills, especialment ell, tinguessin una bona educació universitària, i per això el van enviar al Col·legi de La Nostra Sra. de Loreto, on va fer els estudis primaris i després el batxiller i curs preuniversitari als Jesuïtes de València.

En aquella època era molt aficionat a la música i, en especial, als Beatles, i tenia la preocupació del fet que no entenia les lletres, ja que llavors només s'estudiava llatí i francès. No n'hi havia, com ara traductors automàtics, i cantava les cançons com li semblava que era en anglès.

En aquella època es va aficionar a un grup català que es deien Els Mustangs, que li permetia entendre les lletres de les cançons.

El Dr. Rius es va llicenciar en Farmàcia, per l'Universidad Complutense de Madrid, el 18 de setembre de 1975. Va fer la seva tesina allà mateix i l'any 1979 va ser Doctor en Farmàcia per la Universitat de València. També és llicenciat en Medicina i Cirurgia per la Facultat de Medicina, de la Universitat de València, i doctor per la Facultat de Medicina de la Universidad de Alcalà.

És especialista en farmàcia hospitalària, farmàcia industrial i galènica, en anàlisi i control de medicaments i drogues, anàlisi clíniques i també diplomad en Sanitat des de l'any 1977.

L'any 1981 comença com a professor adjunt de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de València, professor agregat interí l'any 1982 i, finalment, professor titular del departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica des del 1984 fins al 2012, quan es va jubilar.

Va ocupar diferents llocs com a representant del ministeri d'educació i ciència i traductor de la Farmacopea Europea.

És acadèmic corresponent de la Real Academia de Medicina de la Comunidad de València.

Acadèmic fundador de l'Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana i acadèmic de número d'aquesta Acadèmia. És acadèmic corresponent de la Real Academia Nacional de Farmacia, i també corresponent electa de l'Academia de Farmacia Santa Maria de España de la regió de Múrcia i acadèmic electa d'aquesta nostra acadèmia i que avui passarà a ser acadèmic corresponent.

És pare de 3 fills: 1 noi i 2 noies. Una d'elles és farmacèutica i mare

de 5 fills que, juntament amb els seus altres fills, fan un total d'onze nets, un número molt gran avui en dia, davant de la tendència a tenir pocs fills que tenen les noves generacions.

Recorda sempre amb il·lusió quan van començar la creació de la Acadèmia de Farmàcia de la Comunidad de Valencia, junt amb el professor Josep Lluís Moreno Frígols, que, sobretot després de la seva jubilació, va tenir molt temps lliure per poder-se dedicar a la seva creació.

Van ser sis anys de diferents gestions davant de moltes autoritats per aconseguir aquesta Acadèmia.

El gener de 2019, es va constituir l'Acadèmia de Farmàcia de la Comunitat de València, sent el Dr. Moreno Frígols el seu primer president, qui va dimitir al cap de sis mesos, i llavors el Dr. Fernando Rius va accedir a la Presidència.

Va ser president d'aquesta Acadèmia durant els temps difícils de la pandèmia, des de juliol/2019 fins a novembre/2021, quan va plegar per voluntat pròpia.

Durant aquest temps va tenir una gran activitat molt gran visitant moltes acadèmies i assistint tant a la trobada de la societat iberoamericana de farmacèutics celebrada a Granada, com a la que es va celebrar posteriorment a Madrid.

El primer projecte d'investigació el va realitzar amb el Dr. Josep M. Pla Delfina, acadèmic que era de la nostra Acadèmia de Catalunya i professor titular de la Universitat de València.

Té multitud de cursos sobre la seva especialitat i també s'ha de destacar que ha dirigit 10 tesis doctorals i ha fet moltíssimes publicacions en diferents intervencions en congressos, tesines, etc. Si hages de descriure aquí la quantitat de ponències, conferències, etc. que ha realitzat, ocuparia tot el temps que té ell per fer el seu discurs.

Aquest discurs és molt adient, perquè avui dia encara n'hi ha desconeixement de la darrera pandèmia, que ens ha deixat el seu virus mutant entre nosaltres.

S'ha amagat informació i continuem sense tenir certesa sobre el seu origen i s'està qüestionant actualment l'oportunitat de vacunar nens i embarassades. Es desconeixen els efectes a llarg termini.

Per tant, jo finalitzo la meva introducció i, una vegada sentin el discurs del Dr. Rius, molt interessant des del punt de vista de coses ja conegudes, però no amb la profunditat que ell ens explica sobre la pandèmia, demano al nostre president es faci lliurament de les atribucions pròpies d'acadèmic corresponent de la nostra acadèmia i li doni tant les insígnies, com el diploma, símbols representatius d'aquesta institució.

Moltes gràcies per la seva atenció.

He dit.

“Lo que cuenta no es mañana, sino hoy.

Hoy estamos aquí,
mañana tal vez nos hayamos marchado”

LOPE DE VEGA

A mi hermana María Antonia (Valencia, 13 de abril de 1948 – Sagunto, Residencia Monte Arce, 20 de enero de 2026), su vida fue un largo y oscuro **hoy**.

A sus padres, mis padres.

Excelentísimo Señor Presidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.
Excelentísimos Señoras y Señores Académicos.
Distinguidas Autoridades Académicas y Profesionales.
Señoras y Señores.
Amigos,

Bona vesprada, Bona nit

Ante todo, quisiera expresar mi satisfacción y agradecimiento a los Excelentísimos miembros que componen esta Reial Academia por permitirme formar parte de esta Corporación como Académico correspondiente. Mi reconocimiento a la Junta de Gobierno, a los Excelentísimos Señoras y Señores Académicos de la Sección 4ª (Salut Pública, Alimentació i Ambient) al incluirme en la misma. Seguro que aprenderé y actualizaré mis conocimientos en el área de la Farmacia; es mi deseo contribuir en cuanto mi aportación pudiese resultar de interés.

Agradecimiento especial que hago extensivo a los Excmos. Señores Académicos Dres. Josep M. Ventura Ferrero, Miquel Carreras Coma y Rafael de la Torre Fornell que avalaron mi presentación en esta Corporación.

Hace poco más de un año y medio, concretamente el pasado día 20 de enero de 2025, tuve el placer de conocer esta sede al asistir a la apertura del correspondiente Curso Académico. Fue, digamos, un primer contacto físico pues ya tenía referencia de esta Reial Academia, concretamente desde el año 2013, cuando el recordado y querido Prof. Dr. José Luis Moreno Frigols, entonces recién jubilado de su labor académica en la Universitat de Valencia, me transmitió su interés por crear una Academia de Farmacia en la Comunitat Valenciana.

Durante los seis años que dedicamos para cumplimentar la documentación requerida al respecto, me hablaba de su cariño a esta Reial Academia de Farmacia de Catalunya de la que era Académico correspondiente; del origen de la misma, cuando los miembros numerarios de la Real Academia Nacional de Farmacia residentes en Catalunya iniciaban lo que hoy es esta Institución. Era el año 1955, han pasado 70 años desde la creación de esta Reial Academia, hoy con distinta denominación.

Me transmitía, el Profesor Dr. Moreno Frigols, su especial amistad con el Excmo. Sr. Dr. Oriol Valls, Académico de Número de esta Corporación, pues coincidieron en las últimas oposiciones de profesores agregados que accedían a las Cátedras de físico-química convocadas en los años 80; desde entonces, me dejó constancia de su amistad y respeto académico a su persona.

Pocos meses después de constituida la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana, asistí al VIII Encuentro Internacional de la Asociación Iberoamericana de Academias de Farmacia, Granada, octubre de 2019. Mi participación me permitió actualizarme en diferentes campos de la profesión farmacéutica y tuve la oportunidad de disfrutar con la presencia de destacados profesionales de distintas Academias Iberoamericanas. Hoy puedo decir que encontré verdaderos amigos con los que afortunadamente continúo reuniéndome, y aprendiendo, en diversos actos institucionales.

La fortuna me llevó a conocer al que fuese presidente de esta Reial Institución durante ocho años, Excmo. Sr. Dr. D. José María Ventura Ferrero con quien he coincidido, posteriormente, en diversos actos llevados a cabo en diferentes Academia y Reales Academias de Farmacia. Infatigable trabajador, maestro y a la vez ejemplo de alumno del continuo aprendizaje que cada día nos ofrece la vida. Detrás de un ejemplar profesional hay una buena persona. Su trabajo y generosidad basados en unas profundas convicciones religiosas, reafirman mis consideraciones.

Por otra parte, mi presencia en esta Reial Academia de Farmacia de Catalunya supone una satisfacción adicional, dado el origen de mi propio apellido y la vinculación familiar paterna con un pequeño mu-

nicipio de la provincia de Tarragona, Flix.

Según me contaba mi padre, la mayor parte de los nacidos en dicha localidad, trabajaban en la electroquímica o se hacían militares. Este último fue el caso de mi abuelo, fallecido a los 33 de edad, al regresar de la guerra de África, y de mi bisabuelo, fallecido en la anterior guerra de Cuba. Mi cariñoso recuerdo a todos ellos.

Evidentment, el meu desig, així com el dels meus pares, hauria sigut pronunciar aquest discurs en valencià. El meu pare va quedar orfe poc després de nàixer; als huit anys la seua mare el va traslladar, juntament amb els seus dos germans, a estudiar en el Col·legi d'Òrfens de Militars d'Infanteria, "María Cristina", situat a Toledo.

Allí cursaren el batxiller i tornaren a València amb l'esclat de la Guerra Civil. No va poder criar-se en la llengua paterna, el català.

La meua mare era valencianoparlant perquè va nàixer als Poblatos Marítims, l'anomenat Grau de València. No obstant això, als anys 50, quan jo vaig nàixer, a la capital del Túria es parlava castellà, així ens vam educar, cosa que m'ha condicionat a no poder expressar-me en la llengua que hauria desitjat.

**LA COVID 19 Y LA VACUNA DE ARNm
TRAS SEIS AÑOS DE LA PANDEMIA**

1. EL AGENTE CAUSAL

El 11 de febrero de 2020, tras el incremento de contagios por SARS-CoV-2 procedentes del continente asiático, la Organización Mundial de la Salud (OMS) dio a conocer el nombre de la enfermedad que comenzó a propagarse en la ciudad de Wuhan, China, y que provocó cierto desconcierto a los expertos en salud: **“Tenemos un nombre para la enfermedad: es la COVID-19”**, dijo el director de la OMS, Tedros Adhanom. De acuerdo a la explicación de la OMS, el nuevo nombre se toma de las palabras “corona” (co), “virus” (vi) y *disease* (enfermedad en inglés) (d), mientras que 19 representa el año en que surgió (el brote se notificó a la OMS el 31 de diciembre de 2019). **Al virus**, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) lo denominó **SARS-CoV-2**, un miembro de la familia de los *Coronaviridae* (1,2,3,4).

El SARS-CoV-2 tiene un tamaño de unos 100 nanómetros y su material genético o genoma consiste en una cadena simple de ARN. La cápside que protege está envuelta por una membrana de lípidos con diversas proteínas insertadas en ella, entre las que se encuentra la **proteína espícula o “spike”, también conocida como proteína “S”, que forma las espículas tan características de este virus y le servirá para poder infectar a las células humanas y de diferentes animales** (5).

La secuencia genómica de referencia del SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 está compuesta por 29.903 nucleótidos y presenta una estructura y orden de los genes similar a otros coronavirus. El gen ORF1ab codifica una poliproteína que se divide en proteínas no estructurales. Tras ella se encuentran una serie de genes que codifican proteínas estructurales: S (espícula), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside). De todos ellos el gen S es el más largo con 3.822 nucleótidos. Su secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 24 de enero de 2020 (6).

Los virus pueden clasificarse según el tipo de genoma (responda a ADN o a ARN) y cómo se multiplican dentro de la célula. En estos aspectos se basa la **clasificación de Baltimore** (Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1975). El virus denominado SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, está incluido en la misma en

el grupo IV que responde a moléculas de ARN monocatenaria de polaridad positiva, propiedad importante ya que la polaridad del ARNm celular también lo es, llegan así con ventaja a la célula y son traducidos directamente por el hospedador (7).

El primer coronavirus aislado en animales fue en el año 1930. Hay que esperar hasta el año 1965 para que se detectase en un ser humano. Desde entonces han aparecido tres tipos de coronavirus especialmente patógenos: SARS-CoV-1 (2003), MERS-CoV (2012) y SARS-CoV-2 (2019) (8).

La similitud genética es alta (96 %) entre el SARS-CoV-2 y un coronavirus de murciélago relacionado con el SARS, lo que indica que el SARS-CoV-2 podría haberse originado en los murciélagos.

Su transmisión hasta alcanzar al ser humano no está clara; inicialmente se consideró el pangolín, más tarde el perro mapache como posibles hospedadores previos, en todo caso diferentes a la civeta aceptada como hospedador en el anterior SARS-CoV (2003), o al dromedario en el caso del MERS-CoV (2012) (Figura 1) (9).

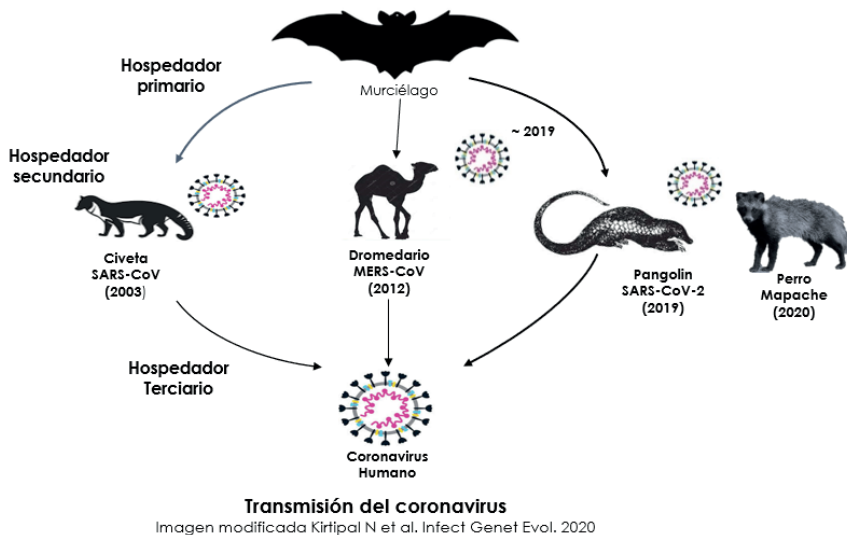


Figura 1. Transmisión del coronavirus. Diferentes hospedadores en la transmisión del SARS-CoV-2. Adaptada de Zhou et al. (9)

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

El reciente SARS-CoV-2 (como también el anterior SARS-CoV-1) **comienza la infección cuando la proteína espícula (S) interacciona con el receptor enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), en inglés *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2)** presente en numerosos tejidos humanos, incluidos los pulmones, el hígado y el intestino delgado, lo que significa que el virus tiene el potencial de atacar múltiples órganos, causando diferentes patologías y síntomas, pudiendo actuar los mismos como reservorios del patógeno (10,11).

Pero a la vez, esta espícula (proteína S) ha resultado de gran utilidad para enseñar al organismo a que produzca sus propias defensas, pues este dispone para ello de un complejo sistema inmunológico que se activará ante el contacto con el virus. Será esta la base en el desarrollo de la nueva vacuna.

Con esta finalidad, los laboratorios Pfizer/BioNTech y Moderna han optado por vacunas de ARNm, a diferencia de las empresas farmacéuticas Janssen y AstraZeneca vacunas de adenovirus, para neutralizar la infección por COVID-19. En el caso de las primeras, al estar basadas en ARN, al vacunar a la persona se incorpora el material genético en la célula que dará lugar a la formación de la proteína de espícula (S) del virus. Más tarde, el sistema inmune lo reconoce y generará anticuerpos.

Las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna utilizan como excipiente nanopartículas lipídicas (NPL) para encapsular y así proteger y dirigir el ARNm. Estas vacunas de administración intramuscular (i.m.), inyectadas preferentemente en el músculo deltoides, muestran la información de la proteína de espícula (S) que estimulará el sistema inmune con lo que da comienzo la formación de anticuerpos neutralizantes (12,13).

Los linfocitos T CD8 son capaces de identificar y aniquilar a una célula

la infectada de coronavirus. Los linfocitos T CD4 activan a los linfocitos B, que generan anticuerpos, proteínas capaces de unirse al virus e impedir que infecte.

Era un reto para la tecnología farmacéutica pues no había experiencia previa con este tipo de vacuna (material genético) en humanos. El objetivo es utilizarlo recubierto por una envoltura de componentes lipídicos que encapsulan el ARNm, protegiéndolo hasta que alcance las células a fin de estimular la respuesta inmunológica. Y algo fundamental, estos lípidos de recubrimiento no deben provocar un ataque inmunitario contra ellos mismos (Figura 2).

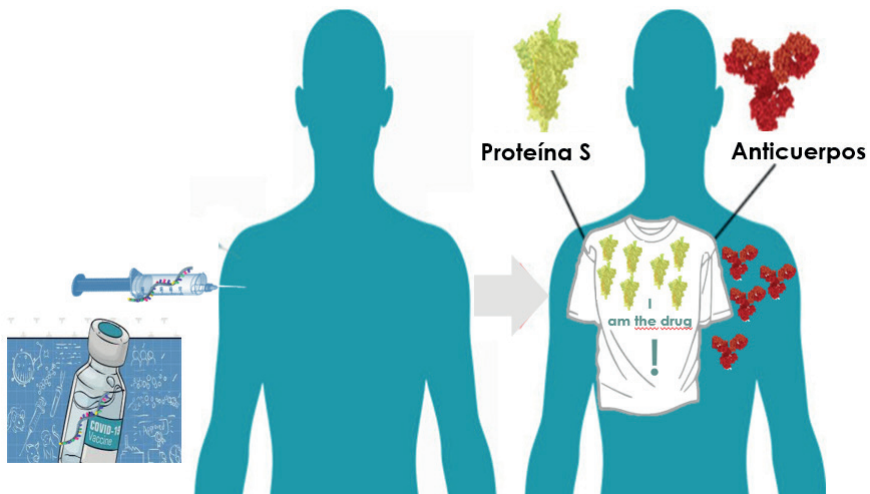


Figura 2. Formación de anticuerpos neutralizantes después d la administración intramuscular de la vacuna Covid-19 con el material genético, ARNm, protegido por nanopartículas lipídicas. Modificado de (14).

En la infección del SARS-CoV-2, así como en la del anterior SARS-CoV-1, es fundamental la afinidad por el **receptor celular ECA2**. Sin embargo, el Coronavirus MERS-CoV utilizó otro tipo de receptor, DPP4 (dipeptidil peptidasa). **En cualquier caso, la proteasa que facilita la entrada es la denominada Serina Proteasa Transmembrana 2 (TMPRSS2)** (Figura 3).

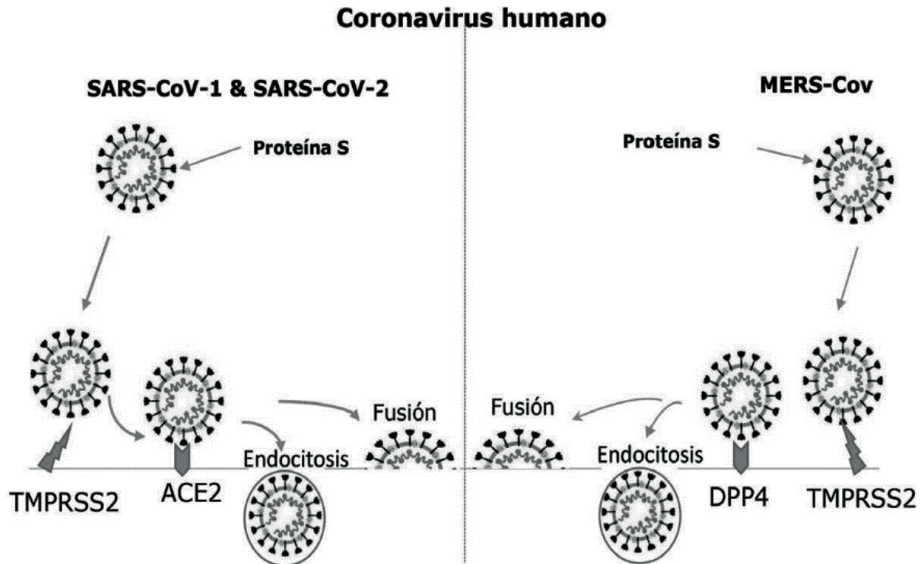


Figura 3. Representación del mecanismo de entrada (endocitosis y fusión) en la célula para los Coronavirus MERS-CoV, SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2. La proteasa que permite la entrada es la serina Proteasa Transmembrana 2 (TMPRSS2) que actúa como correceptor o “ancla transmembrana”.

En el caso del reciente SARS-CoV-2, la serina TMPRSS2 provoca la división de la proteína S en dos subunidades funcionales: la subunidad S1 donde se localiza el dominio de unión al receptor (RBD), el cual permite el reconocimiento y la unión al receptor específico de la célula huésped; la subunidad S2 permite la fusión de la membrana viral con la membrana celular (15,16,17,18).

La afinidad del SARS-CoV-2 por otros receptores celulares como ASGR1 y KREMEN 1, presentes en diferentes órganos del cuerpo humano, no expresados para otros coronavirus, justificaría la mayor capacidad para infectar del reciente patógeno (Figura 4).

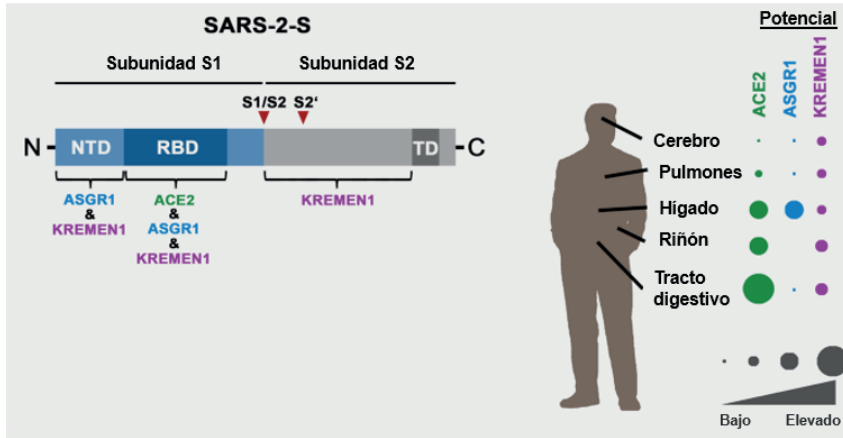


Figura 4. Afinidad del SARS-CoV-2 por diferentes receptores ampliamente distribuidos en los órganos del cuerpo humano. S1 a través de RBD (dominio de unión receptor) se une a ACE2, ASGR1 y KREMEN1; una región N terminal se fija a ASGR1 y KREMEN1. La fracción S2 se une a KREMEN1 (19).

En la infección por SARS-CoV-2 destaca la presencia de **otra enzima, la furina**, no activa para el anterior SARS-CoV-1, que facilita la escisión de la proteína S aumentando la infección. En consecuencia, el nuevo virus, SARS-CoV-2, se propaga mucho más fácilmente que los anteriores coronavirus, ha infectado a muchas más personas causando patologías más graves y mayor número de fallecimientos (20).

La inhibición de la furina, así como de otras proteasas relacionadas con la TMPRSS2, impediría la activación de la proteína S del SARS-CoV-2, suprimiendo la formación y liberación del péptido de fusión, por lo que evitaría la unión al receptor ECA2, posibilitando una nueva opción terapéutica (21, 22).

En el mismo sentido se está investigando la utilización de anticuerpos monoclonales como tratamiento para inhibir la actividad de la furina y así limitar la infectividad del coronavirus (23,24).

En definitiva, **la amplia disponibilidad de receptores** por la que la proteína S muestra especificidad, así como la colaboración de diversas serasas, proteínas transmembranas, justifica la fácil infección práctica-

mente en todo el organismo del novedoso coronavirus con las consiguientes patologías aparecidas de diferente gravedad (25) (Figura 5).

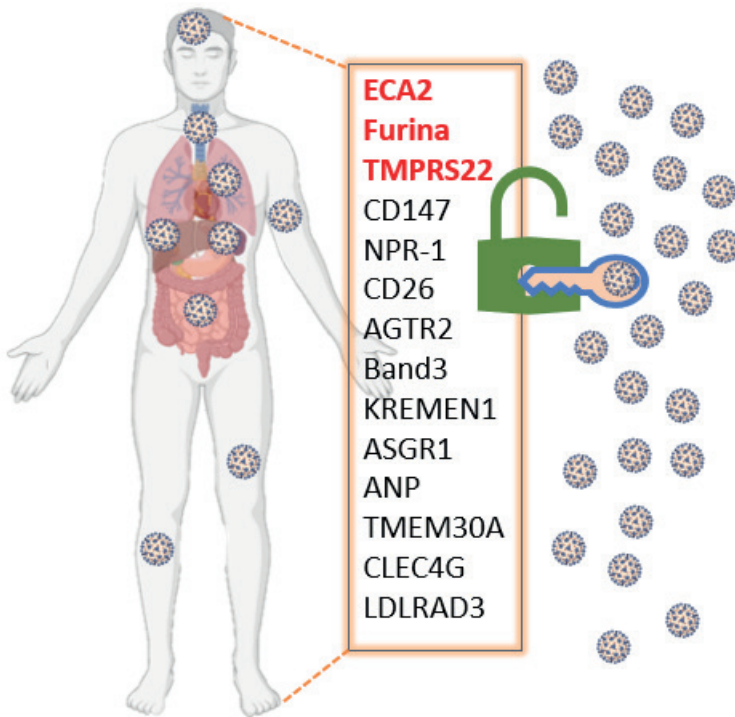


Figura 5. Diversos receptores y proteínas de membrana implicados en la infección por SARS-CoV-2 (creado con BioRender.com).

Por otra parte, hay que recordar que el receptor ECA2 utilizado por el virus para infectar es fundamental para mantener estable el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona implicado en la regulación de la tensión arterial (26,27).

La medicación antihipertensiva (medicamentos finalizados en *-pril* y *-sartán*, ejemplo *captopril* *valsarán*, entre otros) ampliamente utilizados para tratar la hipertensión arterial, expresan un aumento de ECA2 con lo que implicaría una mayor infección vírica.

En consecuencia, surge la duda sobre la conveniencia de prescindir de medicamentos que actúan a este nivel (antihipertensivos) para de

ese modo limitar la infección por el virus. Las guías de cardiología se han pronunciado aconsejando continuar con la medicación antihipertensiva (28,29).

2. LA ENFERMEDAD Y LA PANDEMIA

Cuando se produce la infección por SARS-CoV-2, puede desarrollarse la enfermedad denominada COVID-19, caracterizada por síntomas parecidos a los gripales, entre los que se encuentran fiebre, tos seca, disnea, cefalea, mialgia, etc.

El periodo medio de incubación de esta infección oscila entre 5 y 11 días, tiempo en el que el 95% de los infectados sintomáticos desarrollan la enfermedad. También cabe la posibilidad de que algún infectado no desarrolle la enfermedad y por lo tanto se convierta una persona asintomática, capaz de transmitirla, pero sin padecerla.

En general, en un 80% de los casos, la enfermedad cursa de manera leve o moderada, pero también puede desarrollarse de forma grave, caracterizada por neumonía, que puede llegar a precisar ventilación mecánica, y que lamentablemente evolucione desfavorablemente al fallecimiento del paciente. Estos casos, en ocasiones se relacionan con miocarditis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, daño renal agudo y sobreinfecciones bacterianas.

Meses después de conocida la nueva infección COVID-19, concretamente el día 11 de marzo de 2020, la OMS preocupada por los alarmantes niveles de propagación de la enfermedad y por su gravedad, y por los niveles también alarmantes de inacción, determina en su evaluación que la COVID-19 pueda caracterizarse como una pandemia (30).

Existen diferentes formas de contagio que provocan importantes epidemias, caso de la picadura de mosquitos causantes de enfermedades como Zika, Malaria, Dengue, etc.

Por otra parte, el uso de agua contaminada también es motivo para la propagación de infecciones, caso del cólera, enfermedades diarreicas,

fiebre tifoidea, etc. A través de una transfusión de sangre, existe la posibilidad de contraer una enfermedad infecciosa, como hepatitis B o C, o VIH, pero nada más fácil para acelerar la propagación de una infección que el propio contagio entre seres humanos, a partir de las gotículas que expulsamos simplemente en el proceso de la respiración.

El reciente virus SARS-CoV-2 utiliza nuestro aparato respiratorio para infectar lo que, dada la actual movilidad que caracteriza a la población en nuestro planeta, supone la forma idónea para incrementar el número de contagios con rapidez, incluso tras el proceso de vacunación a que se ha sometido a parte de la población.

Declarado el estado de pandemia se priorizan actuaciones urgentes: la información a la población a fin de frenar la propagación del nuevo virus (medidas de higiene, uso de mascarilla, distanciamiento social, etc.) así como la búsqueda de tratamiento para neutralizar la nueva enfermedad COVID-19, son los objetivos inmediatos planteados por las autoridades sanitarias en todos los países.

Desde el inicio de la misma se prueban diferentes **anticuerpos neutralizantes** (31) así como **antivíricos** empleados en el tratamiento del VIH (32), aunque hasta la fecha dejarán el protagonismo terapéutico a las vacunas.

3. LA VACUNA CONTRA LA COVID-19

Se entiende por vacunación a una forma sencilla, inocua y eficaz de protegernos contra enfermedades dañinas antes de entrar en contacto con ellas. Las vacunas activan las defensas naturales del organismo para que aprenda a resistir frente infecciones específicas, y fortalecen el sistema inmunitario. En consecuencia, se trata de un medicamento con carácter preventivo. El método más habitual para administrar las vacunas es por la vía parenteral (intramuscular); existen, además, otras vías como la oral, intranasal, etc.

Las vacunas son la forma más eficaz de prevenir millones de casos de enfermedad, discapacidad o muerte. Gracias a ellas, se han podido controlar enfermedades infecciosas como polio, viruela (erradica-

da el 9 de diciembre de 1979), sarampión (las tres que más muertes han provocado), rabia, cólera, tétanos, difteria, tuberculosis, paperas, rubéola, meningitis, etc. (33).

Los descubrimientos, hace algo más de 200 años, de Edward Jenner supuso el inicio de esta terapia aportando la primera vacuna frente la viruela (1796), siendo uno de los mayores logros de la sanidad.

Un siglo después, en 1881, Louis Pasteur demuestra que las infecciones están relacionadas con los microorganismos que se pueden cultivar, desarrollando las vacunas frente el ántrax y la rabia.

En ese año, el término vacuna fue acuñado por el propio Pasteur en honor a los experimentos originales realizados con las vacas (del latín *vacca*) por Edward Jenner (34).

Paralelamente, tienen lugar unas aportaciones decisivas para la administración de estos medicamentos por administración parenteral: el desarrollo de la aguja y jeringa por Charles Pravaz, la puesta a punto de las ampollas de vidrio por Stanislas Limousin y los descubrimientos de Louis Pasteur sobre la esterilización.

En los últimos años, coincidiendo con la presente pandemia COVID-19 (2020) se ha manifestado el movimiento *antivacuna*, esto es, personas que se oponen a la vacunación. En el año 2019 y coincidiendo con el lamentable resurgir del sarampión en todo el mundo (se han notificado más de 140.000 muertes), la OMS catalogó esta actitud negativista como una de las diez principales amenazas para la salud del mundo (35).

Las vacunas “típicas” se desarrollan de una forma específica. Las más frecuentes son las vacunas vivas atenuadas que utilizan una forma debilitada del virus que causa la enfermedad y las vacunas inactivadas basadas en el microorganismo muerto que la provoca.

En la elaboración de las nuevas vacunas con material genético, portador de la información para generar la formación “in vivo” de la proteína S, hay que resolver dos problemas fundamentales: **(A) evitar la toxicidad inmunogénica del ARN** y, por otra parte, **(B) encontrar**

un vehículo que permita su correcta administración (Figura 6A y 6B).

A. La modificación química del ARN es necesaria para protegerlo frente a la degradación, mejorar la estabilidad y la especificidad, reduciendo así el riesgo de efectos secundarios no deseados.

B. Además de la estabilización química, los vehículos de administración integrados por nanomateriales se deben usar para proteger el ARN frente a la degradación, facilitar el transporte del tratamiento a la ubicación deseada y permitir su administración parenteral.



Figura 6. (A) Modificación estructural del ARNm. (B) Encapsulación en sistemas de liberación (nanopartículas lipídicas) para su correcta administración parenteral.

La molécula de ARNm cuando se administra al organismo, induce una respuesta celular inmunogénica innata (la célula interpretaría ese ARNm como un ARNm extraño), mediada por los receptores celulares de membrana “Toll-like” TLR3, TLR7 y TLR8 y por los receptores citoplasmáticos inducibles por ácido retinoico (RIA), que incrementan los niveles circulantes de Interferón alfa provocando una respuesta inmune contra este ARNm, lo que resultaría peligroso.

La vacuna para la nueva enfermedad, COVID-19, requiere la modificación química del ARN necesaria para protegerlo frente a la degradación, mejorar la estabilidad y la especificidad, reduciendo el riesgo de efectos secundarios, menor reactividad química e inflamatoria, pérdida de la capacidad replicativa y de inserción en el genoma del huésped.

Por esta razón, se diseña un nuevo ARNm modificado que incorpora nucleósidos que permiten regular la respuesta inmunológica. La preparación de un ARNm “sintético” supone el inicio de una nueva era en la fabricación de las vacunas y de la farmacología en general.

Fundamental resultó la investigación realizada anteriormente por Karikó et al. (36), demostrando que el uso de nucleósidos modificados, existentes en la naturaleza como la pseudouridina o la 1-metil-3'-pseudouridina (Ψ), no inducen una respuesta inmunogénica tóxica contra el nuevo ARN inyectado.

Además, la 1-metil-3'-pseudouridina aumenta la capacidad de traducción (37). Por esta razón los investigadores de Pfizer-BioNTech y Moderna sustituyeron, previsiblemente, todas las uridinas (U) del ARNm por 1-metil-3'-pseudouridina (Ψ). De esta forma obtienen la secuencia original de ARNm que codifica la glicoproteína S o proteína de espícula.

Otras modificaciones se llevan a cabo sobre el azúcar del ARNm. Cambios en la posición 2' de la ribosa pueden incrementar la estabilidad y reducir los efectos no deseados. Las sustituciones más comunes en la posición 2' son 2'-O-metil, 2'-floro, 2'-O-metoxietil y 2'-amina.

También, variaciones a nivel del esqueleto: Las modificaciones del **grupo fosfato** del esqueleto de azúcar-fosfato pueden mejorar la administración del ARN neutralizando la carga negativa que puede intervenir en el transporte a través de las membranas e incrementan las resistencias a las nucleasas, lo que aumenta la semivida de eliminación de un tejido. Una de las modificaciones más usadas es el fosforotioato (Figura 6A).

Otras modificaciones son (Figura 6A):

- La **optimización de los codones** (a cada codón le corresponde un aminoácido) para que **sean traducidos más fácilmente por las células**.
- Se han protegido **los extremos del fragmento del ARN** añadiendo una estructura CAP en el extremo 5' (7 metilguanosina) y una cola de **poliadeninas en el extremo 3'**, características de todos los ARNm.
- Además, se han añadido **secuencias reguladoras no traducidas (UTR)** en ambos extremos.
- Por otra parte, han resultado decisivas **las aportaciones de Barney Graham (2017):** Modificación en la secuencia del gen

que codifica para la proteína S (PCT/US20/058370): una lisina por una prolina en la posición 986 de la proteína y una valina por una prolina en la posición 987 que proporciona una **mejor antigenicidad y estabiliza la espícula** (38, 39).

Es necesario, por otra parte, el diseño de transportadores (excipiente) para proteger el material genético frente a la degradación y facilitar el acceso del medicamento (componente genético) a la ubicación deseada. La encapsulación del ARN en nanopartículas lipídicas (NPL) es el vehículo de elección para su administración parenteral. (Figura 6B)

Actualmente, hay cerca de 7000 publicaciones científicas relacionadas con los sistemas de administración de ARN. Entre los estudios relacionados con sus transportadores, predominan los dedicados a las nanopartículas lipídicas (NPL), seguidos por los nanoportadores poliméricos (40) (Figura 6B).

COMPOSICIÓN DE LAS VACUNAS DE ARNm

Las vacunas de ARNm COVID-19 son moléculas de ARNm modificado, cubiertas por una capa de lípidos, de acuerdo con la siguiente composición (Figura 7).

- ARNm cargado negativamente a bajo pH (~ 4).
- Lípidos ionizables cargados positivamente que forman un complejo con el ARNm.
- Fosfolípidos para asegurar la integridad de las nanopartículas.
- Colesterol para estabilizarlas.
- El complejo lipídico-PEG previene la agregación de las NPLs facilitando la permanencia en el sistema circulatorio.

Destaca la relación entre lípidos [50:10:38.5:1.5 mol (%)], similar tanto para la vacuna de Pfizer-BioNtech como para la vacuna de Moderna. Asimismo, la proporción ARNm/ lípido es ~0.05 (m/m) idéntica en ambos casos (12,13).

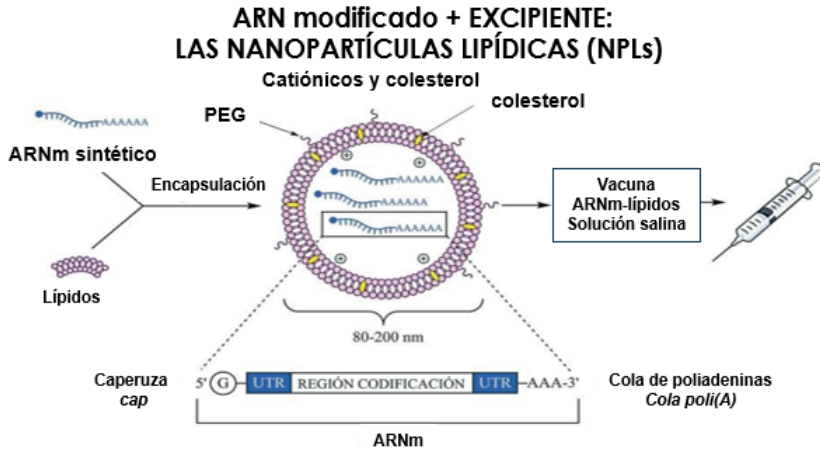


Figura 7. Composición de las nanopartículas lipídicas (NPL) (41).

APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS POR LAS AGENCIAS REGULADORAS

Antes de iniciar un ensayo clínico en humanos, se lleva a cabo una amplia experimentación en animales para asegurar que los medicamentos no producen reacciones adversas inesperadas e inducen protección en el caso de las vacunas. Esta fase, denominada preclínica, comienza con los estudios *in vitro* realizados en el laboratorio y los estudios *in vivo* con animales.

En ellos se comprueban aspectos fundamentales como la toxicidad (seguridad) y la respuesta inmune (eficacia) que producen estos medicamentos. A continuación, de ser favorables los resultados, comienzan los **ensayos clínicos**; las vacunas se prueban en un grupo reducido de participantes y de ser válidos los resultados se amplía progresivamente el número de participantes. Ello permite conocer cómo funcionan, evaluar su seguridad (no toxicidad) y eficacia protectora (generación anticuerpos). Finalmente se procede a la autorización y comercialización del medicamento en caso de resultar favorables los resultados obtenidos que responden a procesos estandarizados por las agencias reguladoras de medicamentos, los ensayos clínicos, clasificados en cuatro fases (Fase I, II, III y IV) (42).

COMIENZO DE LA VACUNACIÓN

El día 2 de diciembre de 2020 la agencia británica del medicamento es la primera en autorizar el uso de la vacuna contra la COVID-19, producida por las empresas farmacéuticas Pfizer-BioNTech, a través de un desarrollo que puede suponer el inicio de una nueva plataforma terapéutica, esto es, la utilización de un componente genético, el ARN, como medicamento. Sin duda la grave situación global atravesada desde el inicio del estado de pandemia (OMS, 11 de marzo de 2020) con el creciente número de contagios, fallecimientos, colapso hospitalario y alarmantes consecuencias sociales, condicionó la rápida aprobación de la misma.

Ha sido fundamental, para el rápido desarrollo de esta vacuna, el solapamiento de las fases propias de un ensayo clínico, esto es iniciar simultáneamente las fases I y II y, tras poco más de tres meses de experimentación, llevar a cabo la fase III, fundamental, para establecer la eficacia y seguridad. Esta fase se llevó a cabo en cuatro meses (finales de julio a finales de noviembre 2020). Después recibiría la aprobación por parte de las Agencias Reguladoras de Medicamentos con la consiguiente vacunación masiva de la población.

Es razonable que se hayan generado dudas desde el primer momento que se anunció su disponibilidad, dudas que a fecha de hoy siguen algunas sin una respuesta clara. Ha habido excesiva información; actualmente la divulgación masiva de noticias, en este caso acerca de la salud, permite la fácil accesibilidad y adquisición de conocimientos a través de las redes sociales cada vez más numerosas e influyentes. Cuando la información es abundante es lógico que no responda en parte a criterios objetivos, sino que se muestra parcial, errónea y en ocasiones contradictoria.

4. LA COVID PERSISTENTE O LONG COVID

Tras seis años desde la declaración por parte de la OMS de la pandemia y cinco años de la vacunación, se ha pasado a la actualmente denominada COVID persistente o long COVID (Figura 8).



- Sin tener marcadores que nos indiquen qué pacientes pueden sufrir estas secuelas
- Sin tratamientos específicos, solo sintomáticos.

Figura 8. Evolución de la COVID-19 hacia el estado de COVID persistente y sus principales limitaciones clínicas actuales.

Se trata de un síndrome caracterizado por la persistencia de síntomas de COVID-19 semanas o meses tras la infección inicial, o por la aparición de los síntomas tras un tiempo sin ellos. Su aparición no está relacionada con la gravedad de la infección inicial, por lo que puede perjudicar tanto a pacientes leves como a graves hospitalizados. Corresponde al actualmente denominado periodo post COVID, Long COVID o COVID persistente según la OMS, limitándose el tratamiento a la neutralización de los síntomas manifestados.

Es difícil establecer el número de afectados y posteriores manifestaciones clínicas, pues las cifras varían según las fuentes consultadas al margen de la ausencia o inexacta notificación de casos. Una aproximación nos muestra que unos 700 millones de personas han sido infectadas. A partir de aquí podemos recurrir al porcentaje del diez

por ciento a fin de orientarnos acerca de las repercusiones: 7 millones de muertes y 70 millones que, en la actualidad, presentan un COVID crónico, persistente, postagudo o Long COVID (5, 43,44,45).

Dada la nueva situación epidemiológica se creó la GUÍA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN AL PACIENTE LONG COVID/COVID PERSISTENTE, documento colaborativo entre colectivos de pacientes y sociedades científicas. Versión 1.0. Fecha 01/05/2021.

Se han reconocido 201 síntomas distintos, que se corresponden a la posible afectación de todos los órganos y aparatos del cuerpo humano (Figura 9).

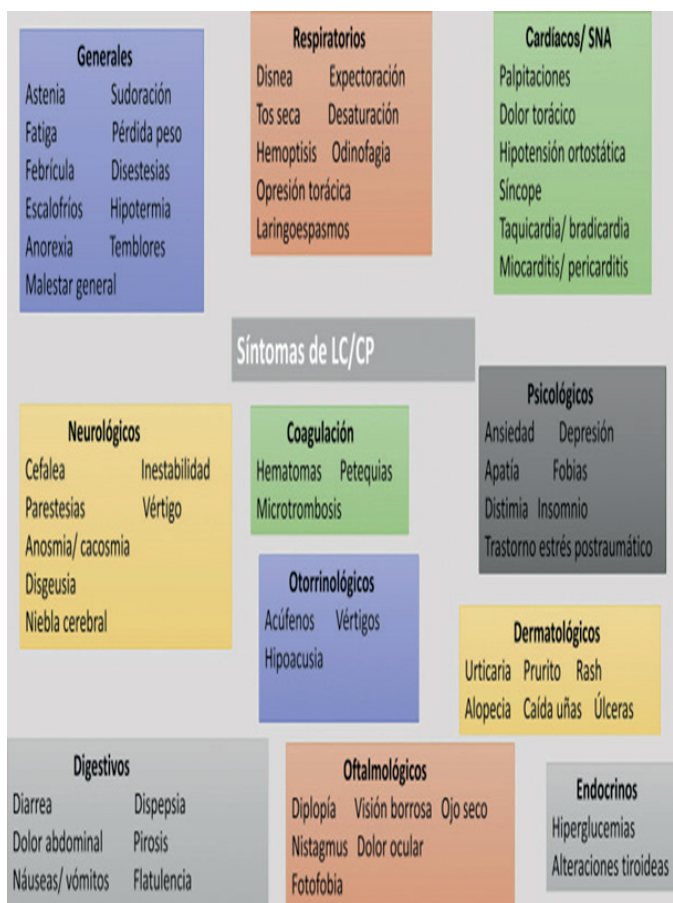


Figura 9. Síntomas posibles presentes en el periodo Long COVID o COVID persistente (46).

Se han propuesto diferentes **mecanismos** implicados para justificar la permanencia de estos síntomas transcurridos seis años desde que se identificó el virus causal (46, 47) (Figura 10).

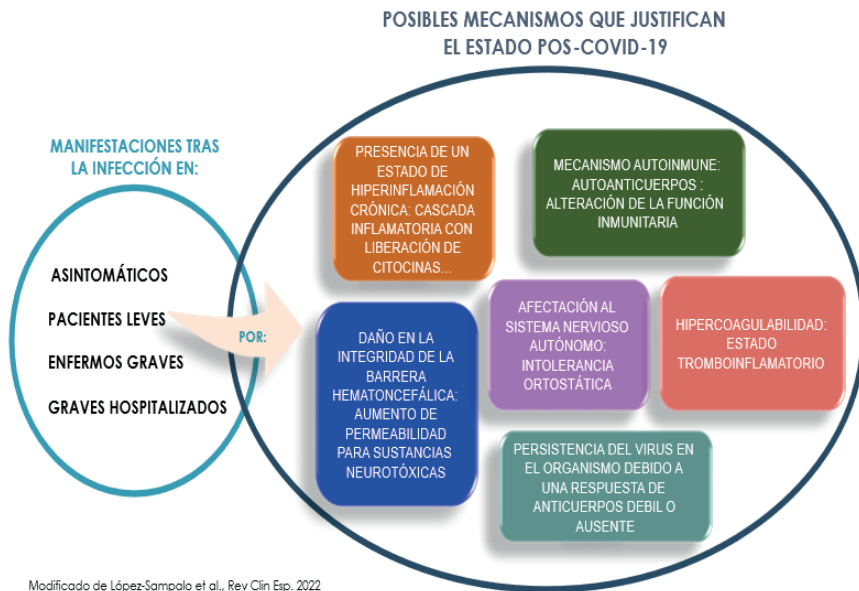


Figura 10. Posibles mecanismos implicados en la manifestación de los síntomas de la COVID persistente, independientemente del cuadro inicial de infección.

5. CONCLUSIONES

- Dada la novedad terapéutica basada en ARNm, es razonable que se hayan generado diversas dudas (eficacia, seguridad, dosificación, conservación, intervalo terapéutico, etc.) desde el primer momento que se anunció la disponibilidad de la vacuna, cuestiones que, a fecha de hoy, siguen sin respuesta.
- Las características del virus, contagio por vías respiratorias y mutaciones posteriores, suponen los requisitos óptimos para incrementar el número de infectados con rapidez y extensa propagación, incluso tras el proceso de vacunación.
- En la infección es fundamental la afinidad de la proteína espí-

- cula (proteína S) con el receptor celular ECA2. La posibilidad de división en dos subunidades (S1 y S2) y la presencia de ciertas proteasas en la membrana amplía el poder de contagio.
- La vacuna para la COVID-19, requiere la modificación química del ARN, así como su adecuada formulación. Las nanopartículas lipídicas constituyen el vehículo óptimo para su administración.
 - La rapidez en el desarrollo y posterior comercialización de las vacunas de ARNm frente a la COVID-19 ha sido posible por el solapamiento de las fases propias de un ensayo clínico.
 - Las sucesivas mutaciones del virus justifican, tras seis años desde que se notificó el primer caso en seres humanos, una nueva situación epidemiológica o COVID persistente manifestada con más de doscientos posibles síntomas diferentes, tal como ha reconocido la OMS.

6. REFLEXIONES FINALES

Cuando al inicio de la pandemia se citaba como “salvación” a la vacuna, estábamos incluyendo al novedoso medicamento de ARN mensajero (ARNm) en el grupo de las anteriores vacunas “típicas”, que presentan un desarrollo y una composición completamente diferente a la vacuna de la COVID-19.

La novedosa vacuna para la COVID-19, basada en el uso de un componente genético, ARNm, lleva la información para que, tras su inyección al organismo cree una determinada proteína la cual estimulará el sistema inmune con la formación de anticuerpos neutralizantes. Diferente pues al clásico concepto de vacuna.

La pregunta podría ser: ¿Nos “obligan” a vacunarnos o a participar en un ensayo de terapia génica?

Por otra parte, cuando el 8 de diciembre de 2020 la británica Margaret Keenan recibe la primera dosis de la vacuna de Pfizer/BioNTech, el virus llevaba al menos un año ya circulando. Una vacuna se administra antes de que se propague la infección a fin de permitir a la comunidad prepararse ante la llegada del nuevo patógeno (concepto de vacuna

según la OMS). La vacuna para la COVID-19 se administró de forma masiva a la población un año después de conocida la presencia del virus, concretamente en nuestro entorno durante el primer semestre de 2021, esto es 18 meses tras la presencia del germen entre nosotros.

En consecuencia, bastantes de los vacunados previamente estuvieron infectados, y desarrollaron anticuerpos neutralizantes, por lo que es difícil cuantificar el beneficio de la vacunación en estos casos, ante cepas víricas que ya habían mutado.

¿Está justificado administrar un medicamento (de forma masiva y “obligatoria”) a partir de los datos clínicos obtenidos en un ensayo clínico en Fase III (fase decisiva) llevado a cabo en aproximadamente cuatro meses? La respuesta, los posibles efectos adversos como para cualquier otro medicamento, nos la dará el tiempo.

No resulta alentador, por otra parte, el informe del Instituto Nacional de Estadística (48). La irrupción de la pandemia y el notable incremento de la mortalidad en 2020 han modificado las causas que conducen a la muerte. Expertos en investigación sanitaria y epidemiólogos vaticinaban que en los años posteriores a 2020 posiblemente observaríamos un descenso en la mortalidad debido a que muchas personas habían adelantado el fin de su vida por la COVID-19. Sin embargo, los datos del año 2022, siguen mostrando, por segundo año consecutivo, un exceso en el número de defunciones si comparamos con años previos a la pandemia.

Lamentable resulta que, tras las sucesivas campañas de vacunación frente a la COVID-19, pueda leerse la Declaración de la OMS que refiere, entre otras cuestiones, el informe del Grupo Consultivo Técnico sobre la Composición de las Vacunas contra la COVID-19 de fecha 13 de diciembre de 2023. En el citado anexo se ofrecen más datos de acceso público sobre las pruebas examinadas por el Grupo, si bien no se incluyen los datos confidenciales o no publicados (49).

En mayo de 2023 la International Society of Drug Bulletins hace referencia a una desafortunada anécdota: “Pfizer ocultó datos sobre la disminución de la inmunidad mientras millones de personas hacían cola para vacunarse”. Semanas después de que Pfizer publicara sus

datos sobre la disminución de la eficacia de la vacuna, el presidente Biden ordenó a todos los trabajadores federales (y empleados de contratistas) que se vacunaran dentro de los 75 días, de lo contrario, enfrentarían castigos o serían despedidos de sus empleos (50, 51).

A finales de diciembre de 2024, coincidiendo con el quinto aniversario del inicio de la pandemia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reiteró su petición a China para que comparta datos detallados y transparentes sobre los orígenes del COVID-19 (52).

Dudas básicas por resolver entre otras:

- Dosis: ¿Por qué la vacuna de Pfizer administra 30 microgramos de ARNm frente los 100 microgramos administrados con la vacuna de Moderna?
- Conservación: ¿Por qué una, la vacuna de Pfizer para conservarla estable durante 6 meses requiere una temperatura de -80°C y la de Moderna de -20°C ?
- Dosis de recuerdo: ¿Por qué se administró a las tres semanas la vacuna de Pfizer y a los 28 días la de Moderna?
- ¿Qué experiencia había al comienzo de la vacunación en la población infantil.

En definitiva, en la presentación se han omitido detalles y hay evidentes carencias; la comunicación es insuficiente, se ha recurrido a procesos, desarrollos y resultados protegidos bajo patentes, todo lo cual responde a la petición de los servicios de seguridad responsables de la protección de datos de las empresas fabricantes de estas vacunas.

La novedosa vacuna para la COVID-19, basada en el uso de un componente genético ARNm, lleva la información para que, tras su inyección al organismo, cree una determinada proteína la cual estimulará el sistema inmune con la formación de anticuerpos neutralizantes; podemos cuestionarnos: ¿es la *proteína S formada* (origen de la formación de anticuerpos) el **fármaco** y la *vacuna* un **precursor del fármaco**? (Figura 2).

El 8 de diciembre de 2019 pasará a la historia por administrarse, por primera vez, un medicamento con ARNm a un ser humano. Pero esta

fecha también permite una reflexión más allá de la medicina.

Uno de los mayores enigmas de la ciencia es, sin duda, cómo apareció la vida en la Tierra. Hay varias hipótesis, pero todas ellas admiten de una forma u otra el protagonismo del ARN. La definición más básica de algo vivo es que se puede reproducir solo y, por tanto, puede evolucionar.

Algunos científicos han demostrado que el ARN se puede copiar a sí mismo y evolucionar por sí solo. De esta manera, es posible que esta molécula fuese la primera entidad viva en la Tierra.

¿Se estaba administrando la molécula ARN que, según documentaron algunos científicos, hace 3.500 millones de años originó la vida? Cuatro componentes: ARN, ADN, proteínas y membranas lipídicas se han sugerido como el origen de la vida. Formular estos mismos cuatro integrantes, ¿supondrá el inicio de una nueva era en la farmacología?

MOLTES GRÀCIES PER LA SEVA ATENCIÓ

REFERENCIAS

1. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int. J. Oral Sci.* 2020; 12(1):9. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>.
2. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res.* 2020; 157:104833. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104833>
3. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (NCBI); 2020 [citado 7 feb 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>
4. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus Deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *J Virol.* 2012;86(7):3995–4008. <https://doi.org/10.1128/JVI.06540-11>
5. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID persistente [Internet]. Madrid: SEMG; 2021 [citado 1 may 2021]. Disponible en: https://www.semg.es/images/2021/Documentos/Guia_clinica_COVID_persistente.pdf
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
7. Koonin EV, Krupovic M, Agol VI. The Baltimore classification of viruses 50 years later: how does it stand in the light of virus evolution? *Microbiol Mol Biol Rev.* 2021;85(3):e00053-21. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00053-21>
8. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020; 85:104502. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>
9. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A

- pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
10. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, et al. COVID-19: a promising cure for the global panic. *Sci Total Environ*. 2020; 725:138277. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277>
 11. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1663–1672. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>
 12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Comirnaty (vacuna COVID-19, Pfizer-BioNTech) [Internet]. Madrid: AEMPS; [citado 1 feb 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultimainformacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/vacunas-contr-la-covid-19/comirnaty/>.
 13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Spikevax (vacuna COVID-19, Moderna) [Internet]. Madrid: AEMPS; [citado 1 feb 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultimainformacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/vacunas-contr-la-covid-19/covid-19-vaccine-moderna/>.
 14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ¿Cómo funcionan las vacunas? Madrid: Ministerio de Sanidad; 2025 [actualizado el 15 de abril de 2025].
 15. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
 16. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;525(1):135–140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>
 17. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. <https://doi.org/10.1186/>

s40779-020-00240-0

18. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020; 12:8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
19. Hoffmann M, Pöhlmann S. Novel receptors of SARS-CoV-2: ASGR1 and KREMEN1. *Cell Res.* 2021;32(1):1–2. <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00603-9>
20. Rius F, Diez O. COVID-19: fármacos y excipientes de las vacunas. 2.^a ed. Oviedo: El Sastre de los Libros; 2023.
21. Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Smith JC, Krüger N, Aroora P, Sørensen LK, et al. Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. *EBioMedicine.* 2021 Mar; 65:103255. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103255.
22. Devi KP, Pourkarim MR, Thijssen M, Sureda A, et al. A perspective on the applications of furin inhibitors for the treatment of SARS-CoV-2. *Pharmacol Rep.* 2022; 74:425–430. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00344-x>
23. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1718–1723. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45123>.
24. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):382–385. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>
25. Alipoor SD, Mirsaeidi M. SARS-CoV-2 cell entry beyond ACE2. *Mol Biol Rep.* 2022;49(11):10715–10727. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07728-2>
26. Verma A, Xu K, Du T, Zhu P, Liang Z, Liao S, Zhang J, Raizada MK, Grant MB, Li Q. Expression of human ACE2 in lactobacillus and beneficial effects in diabetic retinopathy in mice. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019; 14:161–170. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.06.009>
27. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin-converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002;532(1–2):107–110. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03640-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03640-2)

28. Caravaca Pérez C, Morán Fernández L, García-Cosío MD, Delgado JF. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID-19: implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2020; 20:27–32. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(20\)30032-7](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(20)30032-7)
29. Lamas-Barreiro JM, Alonso-Suárez M, Fernández-Martín JJ, Saavedra-Alonso JA. Angiotensin II suppression in SARS-CoV-2 infection: a therapeutic approach. *Nefrología (Engl Ed)*. 2020;40(3):213–216. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.006>
30. World Health Organization. COVID-19: chronology of WHO's response [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [citado 27 abr 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
31. Brouwer PJM, Caniels TG, van der Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*. 2020 Jun 15. doi:10.1126/science.abc5902.
32. Tudurí E. Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir), el primer antiviral oral. Sociedad Española de Farmacología; 2023;21(3) [Internet] [citado 2026 Abr 9]. Disponible en: <https://www.socesfar.es/uploads/2023/10/1>
33. World Health Organization. Vaccines and immunization: what is vaccination? [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 6 ene 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>
34. Tuells J, Duro Torrijos JL. El proceso de creación del Instituto Pasteur (1886–1888) según la prensa española de la época. *Vacunas*. 2011;12(4):154–159. [https://doi.org/10.1016/S1576-9887\(11\)70066-3](https://doi.org/10.1016/S1576-9887(11)70066-3)
35. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO). La OMS considera al movimiento antivacunas en la lista de mayores amenazas a la salud [Internet]. Buenos Aires: FASGO; [citado 20 feb 2024]. Disponible en: <https://www.fasgo.org.ar/index.php/informacion-a-la-comunidad/1623-la-oms-considera-al-movimiento-antivacunas-en-la-lista-de-mayores-amenazas-a-la-salud>
36. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, Weissman D. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields

- superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther.* 2008;16(11):1833–1840. <https://doi.org/10.1038/mt.2008.200>
37. Svitkin YV, Cheng YN, Chakraborty T, Presnyak V, John M, Sonenberg N, et al. N1-methyl-pseudouridine in mRNA enhances translation through eIF2 α -dependent and independent mechanisms by increasing ribosome density. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(10):6023–6036. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx135>
 38. Graham BS, McLellan JS, Ward AB, Cottrell CA, et al. Pre-fusion coronavirus spike proteins and their use. Patent PCT/US2017/058370; 2017.
 39. Miller J. *La vacuna*. Madrid: Centro de Libros PAPF SLU; 2022.
 40. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, Verbeke R, Kersten G, Jiskoot W, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability. *Int J Pharm.* 2021; 601:120586. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120586>
 41. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines: a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:261–279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
 42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Documento de instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España [Internet]. Madrid: AEMPS; 2023 [citado 27 nov 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>
 43. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): facts and figures [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [citado 9 ago 2023]. Disponible en: <https://www.who.int>
 44. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21:133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
 45. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): facts and figures [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [citado 27 nov 2025]. Disponible en: <https://www.who.int>
 46. López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Síndrome de COVID-19 persistente: una revisión narrativa. *Rev Clin Esp.* 2022;222(4):241–250. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.10.003>
 47. Li J, Zhou Y, Ma J, Zhang Q, Shao J, Liang S, et al. Long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidis-

- ciplinary management of long COVID. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):416. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01640-z>
48. Instituto Nacional de Estadística (INE). Cifras INE: causas de muerte dos años después del comienzo de la pandemia [Internet]. Madrid: INE; 2023 [citado 19 dic 2023]. Disponible en: <https://www.ine.es>
 49. World Health Organization. Statement of the Technical Advisory Group on COVID-19 vaccine composition, 13 December 2023 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [citado 13 dic 2023]. Disponible en: <https://www.who.int>
 50. International Society of Drug Bulletins (ISDB). Concerns about transparency of COVID-19 vaccine data [Internet]. 2023 [citado may 2023]. Disponible en: <https://www.isdbweb.org>
 51. NBC News. Biden announces new vaccine mandates for millions of Americans [Internet]. YouTube; 2021 [citado s. f.]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=N0sVBhQpmLU>
 52. World Health Organization. WHO calls on China to share data on COVID-19 origins on the fifth anniversary of the pandemic [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [citado 31 dic 2024]. Disponible en: <https://www.who.int>



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA