



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION PARA TITULACION
DE GRADO**

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD CARRERA MEDICINA

PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO

**TENDENCIAS EN VACUNAS DE ARNm PARA PREVENCIÓN PRIMARIA DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

AUTORES


ANTHONY TOMÁS MERO REZABALA
KELVIN JOHAN RIVERA SANTANA

TUTOR

DR. MILTON RENE ESPINOZA LUCAS

MANTA - MANABI - ECUADOR

2024

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante Kelvin Johan Rivera Santana, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2024-2, cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"Tendencias en vacunas de ARNm para prevención primaria de enfermedades infecciosas"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.


Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 18 de diciembre de 2024.

Lo certifico,


Dr. Milton René Espinoza Lucas
Docente Tutor
Epidemiólogo

Dr. Milton Espinoza Lucas Mgs. ICE
MAESTRO EN INVESTIGACIÓN
CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA
MEDECINA GENERAL Y CIRUGÍA
LIBRO FOLIO 3153 N° 9203

 Uleam <small>ELOY ALFARO DE MANABÍ</small>	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:


Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante Anthony Tomás Mero Rezabala, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2024-2, cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"Tendencias en vacunas de ARNm para prevención primaria de enfermedades infecciosas"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

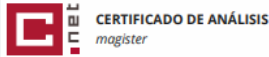
Manta, 18 de diciembre de 2024.

Lo certifico,


Dr. Milton René Espinoza Lucas
Docente Tutor
Epidemiólogo

Dr. Milton Espinoza Lucas MSc. MEd.
 INGENIERO EN INGENIERÍA
 QUÍMICA Y FARMACIA
 FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
 LIBRO FOLIO 3153 N° 9209

CERTIFICADO ANTIPLAGIO



Artículo tendencias de vacunas de ARNm...

4%
Textos
sospechosos

< 1% **Similitudes**
0% similitudes entre
comillas
0% entre las fuentes
mencionadas
3% **Idiomas no reconocidos**

Nombre del documento: Artículo tendencias de vacunas de ARNm....pdf
ID del documento: 11f398e976ba92675f3670ab8dd886bee6b50fbc
Tamaño del documento original: 586,99 kB
Autores: []

Depositante: MILTON ESPINOZA LUCAS
Fecha de depósito: 23/12/2024
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 23/12/2024

Número de palabras: 15.808
Número de caracteres: 104.668

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	vacunasaep.org 47. Historia de las inmunizaciones Comité Asesor de Vacunas de ... https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-47	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (36 palabras)
2	Fortaleciendo la salud femenina la vacunación como escudo contra el c... #17262c El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (12 palabras)
3	www.medicasur.com.mx Médica Sur: ¿Cómo se desarrolla una vacuna? https://www.medicasur.com.mx/es/ms/Como_se_desarrolla_una_vacuna	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (10 palabras)
4	www.isglobal.org COVID-19: Novedades científicas - Instituto de Salud Global Barc... https://www.isglobal.org/covid-19-novedades-cientificas	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (10 palabras)
5	scielo.isciii.es https://scielo.isciii.es/pdf/sm/v68n2/informe1.pdf	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (10 palabras)

Fuentes de similitudes

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	vacunasaep.org 47. Historia de las inmunizaciones Comité Asesor de Vacunas de ... https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-47	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (36 palabras)
2	Fortaleciendo la salud femenina la vacunación como escudo contra el c... #17262c El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (12 palabras)
3	www.medicasur.com.mx Médica Sur: ¿Cómo se desarrolla una vacuna? https://www.medicasur.com.mx/es/ms/Como_se_desarrolla_una_vacuna	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (10 palabras)
4	www.isglobal.org COVID-19: Novedades científicas - Instituto de Salud Global Barc... https://www.isglobal.org/covid-19-novedades-cientificas	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (10 palabras)
5	scielo.isciii.es https://scielo.isciii.es/pdf/sm/v68n2/informe1.pdf	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (10 palabras)

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Nosotros, Kelvin Johan Rivera Santana, con C.I 1315963007 y Anthony Tomás Mero Rezabala con C.I 1311111106, declaramos solemnemente que el presente trabajo de tesis titulado " tendencias en vacunas de ARNm para prevención primaria de enfermedades infecciosas " es el resultado genuino de nuestro propio esfuerzo e investigación. todas las ideas, teorías, conceptos, análisis, conclusiones y resultados expuestos en esta tesis son producto de nuestro trabajo y reflejan nuestra comprensión personal del tema.

Confirmamos que se realizó una revisión exhaustiva de la literatura relacionada con el tema, y que todas las fuentes utilizadas, incluyendo libros, artículos académicos, informes y sitios web, han sido debidamente citadas y referenciadas de acuerdo con las normas académicas y los estándares éticos.

Además, declaramos que no se ha presentado este trabajo de tesis o una versión sustancial del mismo para la obtención de otro título académico. Asimismo, no se produjo ningún tipo de plagio o conducta académica deshonesta durante la elaboración de esta tesis.



Kelvin Johan Rivera Santana
C.I 1315963007



Anthony Tomás Mero Rezabala
C.I 1311111106

DEDICATORIA

Le dedico este trabajo investigativo a mis padres, quienes han sido el pilar fundamental durante toda mi vida y carrera; a mi madre, la mujer que siempre me ha dado ánimo y me ha apoyado en los momentos más duros, y a mi padre, quien siempre me ha dado su apoyo y tutela con total sinceridad en los momentos que más lo necesitaba; por supuesto que también se lo dedico a Dios, mi guía y luz en la vida, y a mis 3 hermanos Bryan, Néstor y Ariel, que siempre han estado para mí cuando los he necesitado. Por último, pero no por ello menos importante, se lo dedico a mis 2 queridas mascotas, a mi perrita Akira, la husky más traviesa y linda que hay, y a mi querido Rex, el schnauzer que siempre me ha acompañado en todas las madrugadas de desvelo que he tenido que pasar durante toda mi carrera en la universidad.

Kelvin Johan Rivera Santana

Dedico este gran trabajo investigativo a mi familia, quienes siempre se encontraron para mí en cada paso dado durante toda la carrera universitaria; a mis padres que me motivaron a seguir en todo momento difícil de la carrera. A mi pareja por brindarme su apoyo incondicional en cada momento de dificultad y de felicidad; también a esos amigos que siempre me brindaron su consejo y me sacaban de la rutina, a los que siempre me brindaron un espacio para descansar entre horas. A los docentes que contribuyeron con sus conocimientos y supieron ser guía para mi formación profesional. Por último, a aquellos que, directa o indirectamente, contribuyeron a la realización de este proyecto, su aporte no ha pasado desapercibido.

Mero Rezabala Anthony Tomás

AGRADECIMIENTO

Mi total agradecimiento hacia Dios, que ha sido mi guía y luz durante toda mi vida, y a mis padres, a quienes siempre les estaré eternamente agradecido por todo lo que han hecho y seguirán haciendo por mí, por siempre motivarme a nunca rendirme, por creer en mí y por hacer hasta lo imposible para que yo cumpla mi sueño; a mis hermanos, que nunca me han dejado solo y siempre me han brindado su apoyo, a mis mascotas y a todos los que, con su confianza y aliento, han contribuido con algo positivo en mí; de la misma manera, le agradezco a nuestro tutor, el doctor Milton Espinoza por su tiempo y apoyo en la realización de este trabajo. A todas estas personas, mi gratitud eterna.

Kelvin Johan Rivera Santana

Al concluir esta obra doy gracias a mi familia por estar presente, en cada momento de adversidad y de felicidad, por el apoyo constante en continuar estudiando durante todo este tiempo y por creer en mí. Gracias a mis amigos por escucharme, darme consejo y brindarme su amistad, han sido un gran apoyo, para encontrarme culminando este trabajo; de igual manera agradezco al doctor Milton Espinoza por guiarnos y apoyarnos en el proceso de realización de este trabajo. A todas estas personas, las tengo presente en mis pensamientos.

Mero Rezabala Anthony Tomás

RESUMEN

Las vacunas de ARNm se han presentado como una alternativa con una gran eficacia para la prevención de enfermedades infecciosas, esta tecnología tan novedosa, usa el ácido ribonucleico mensajero para inducir a las células humanas a promover una respuesta inmunitaria tanto humoral como celular. Para fines de este artículo se tiene como objetivo investigar las tendencias en vacunas de ARNm en la prevención primaria de enfermedades infecciosas, con la finalidad de abordar los apartados de las plataformas de vacunas existentes, las enfermedades infecciosas que son susceptible a la prevención por vacuna de ARNm y conocer la eficacia de esta tecnología. **La metodología** a emplear es la descrita en el sistema PRISMA, realizando una amplia y detallada revisión de información en diferentes metabuscadores. Los resultados obtenidos demuestran que diferentes vacunas dirigidas a la prevención de enfermedades infecciosas tienen buenos resultados en ensayos preclínicos. Además, al evaluar la eficacia de estas vacunas, se destaca las dirigidas a la prevención de SARS-Cov2 siendo las que actualmente se encuentran aprobadas y en las que se ha evaluado su eficacia. Se concluye que las enfermedades infecciosas son susceptibles a la prevención por vacunas de ARNm y que la vacuna aprobada para la prevención de COVID-19 es la que se reconoce su alta eficacia. Se recomienda que a pesar de que muchas de estas vacunas se encuentran en fase preclínica, se continúen realizando investigaciones en el área, con la finalidad de obtener nuevas vacunas para la prevención de enfermedades infecciosas de difícil control.

Palabras claves: ARNm; enfermedades infecciosas, vacunas, prevención.

ABSTRACT

mRNA vaccines have been presented as a highly effective alternative for the prevention of infectious diseases. This novel technology uses messenger ribonucleic acid to induce human cells to promote both a humoral and cellular immune response. For the purposes of this article, the objective is to investigate trends in mRNA vaccines in the primary prevention of infectious diseases, in order to address the sections of existing vaccine platforms, infectious diseases that are susceptible to prevention by mRNA vaccines, and to understand the effectiveness of this technology. **The methodology** to be used is that described in the PRISMA system, carrying out a broad and detailed review of information in different meta-search engines. The results obtained show that different vaccines aimed at preventing infectious diseases have good results in preclinical trials. In addition, when evaluating the effectiveness of these vaccines, those aimed at preventing SARS-Cov2 are highlighted, which are currently approved and whose effectiveness has been evaluated. It is concluded that infectious diseases are susceptible to prevention by mRNA vaccines and that the vaccine approved for the prevention of COVID-19 is the one that is recognized for its high efficacy. It is recommended that although many of these vaccines are in the preclinical phase, research in the area continues to be carried out, with the aim of obtaining new vaccines for the prevention of infectious diseases that are difficult to control.

Keywords: mRNA, infectious diseases, vaccines, prevention

TABLA DE CONTENIDO

CERTIFICADO DEL TUTOR	II
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	IV
DECLARACIÓN DE AUTORÍA	V
DEDICATORIA	VI
AGRADECIMIENTO	VII
RESUMEN.....	VIII
ABSTRACT	IX
TÍTULO DEL PROYECTO:	3
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	4
1.1 Planteamiento del problema	5
1.2 JUSTIFICACIÓN	7
1.3 OBJETIVOS DE LA JUSTIFICACIÓN	9
1.3.2 Objetivos específicos	9
CAPÍTULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	10
2.1 ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	11
2.2.1 Historia y evolución de las vacunas	12
2.2.2 Definición de vacuna.....	18
2.2.3 Composición de las vacunas	19
2.2.4 Desarrollo de las vacunas.....	20
2.2.5 Plataformas actuales de vacunas	21
2.2.6 El ARNm y la síntesis de proteínas	24
2.2.7 Mecanismo de acción de las vacunas ARNm	28
2.2.8 Aplicaciones de vacunas ARNm	31
2.2.9 Eficacia y seguridad de una vacuna.....	32
CAPITULO 3: METODOLOGIA	33
3.1 Tipo y diseño de la investigación:	34

3.2. Criterios de elegibilidad.....	34
3.2.2 Criterios de Exclusión	34
CAPITULO 4: DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS	38
4.1 Plan de análisis de los resultados	39
4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS ...	39
4.2.1 Resultados del objetivo específico 1	53
4.2.2 Resultados del objetivo específico 2	55
4.2.3 Resultados del objetivo específico 3	57
CAPITULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	59
CAPITULO 6: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	62
6.1 Conclusiones.....	63
6.2 Recomendaciones.....	63
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	65

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Ilustración 1:</i> Tipos de vacunas	23
<i>Ilustración 2:</i> estructura del ARNm	24
<i>Ilustración 3:</i> fases de la transcripción.....	28
<i>Ilustración 4:</i> maduración de ARNm o procesos postranscripcionales	31
<i>Ilustración 5:</i> aplicaciones de las vacunas ARNm.....	31
<i>Ilustración 6:</i> Diagrama de flujo proceso de identificación de estudios.....	37

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla (01): estudios incluidos en la revisión.....</i>	39
---	-----------

TÍTULO DEL PROYECTO:

**TENDENCIAS EN VACUNAS DE ARNm PARA PREVENCIÓN
PRIMARIA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

La epidemia originada por la viruela fue la primera vez donde se obtuvo una vacuna para evitar más muertes, a partir de este punto de la historia, se realizaron nuevas vacunas dirigidas a la erradicación de otras enfermedades de similar impacto como la poliomielitis y el sarampión. La pandemia de COVID-19 no fue la excepción donde para controlar esta pandemia se creó una vacuna para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria ocasionado por SARS-CoD2, donde la estrategia que se presento fue la plataforma de vacunas a partir de ARNm, una vez que se inició la vacunación este mostro sus resultados por medio de la disminución de pacientes ingresados en los hospitales.

El rápido desarrollo de una vacuna para enfrentar a la pandemia por COVID-19 ha dejado a la comunidad de científicos e investigadores asombrados por el hecho de haber obtenido una vacuna eficaz para contrarrestar a la infección por SARS-CoD 2, este hecho dejo la gran interrogante sobre la prevención de otras enfermedades infecciosas con una vacuna basada en ARNm, dado que algunas enfermedades infecciosas de momento aún son complicadas de tratar es ambiciosa la idea de obtener una vacuna que logre fortalecer el sistema inmunitario.

En estas circunstancias se plantea conocer que enfermedades infecciosas son susceptibles a la prevención por vacunas de ARNm y la eficacia de esta inoculación, indistintamente de los grupos etarios. Diversos autores hacen público lo prometedor que es el uso de vacuna de ARNm ante enfermedades infecciosas, así mismo se evidencia la eficacia de este compuesto.

Por lo expuesto, es de vital importancia realizar esta revisión sistemática para evaluar de manera directa la eficacia y la identificación de enfermedades infecciosas que se pueden prevenir con el desarrollo de vacunas de ARNm. Esta revisión proporciona una base sólida de evidencia actualizada, de cómo esta tecnología puede cambiar el paradigma de tratamientos poco efectivos en enfermedades de difícil control, además permitirá prevenir enfermedades infecciosas y reducir la tasa mortalidad a nivel de salud pública.

1.1 Planteamiento del problema

La primera vacuna que se inoculo en un ser humano fue en el año de 1796 por el Dr. Edward Jenner, durante la epidemia originada por la viruela, que causó la muerte

de un tercio de la población inglesa, se observó que la enfermedad era contagiada de la vaca a los humanos por medio de heridas. Por medio del estudio observacional realizado por el Dr. Jenner logró fabricar una sustancia a partir de material biológico obtenido de una mujer enferma e inocularlo en un niño de 8 años, el mismo que se mantuvo sano desde entonces; el intentó comunicar su investigación a la comunidad científica, sin embargo, no tuvo éxito; no obstante, 30 años después la vacuna de la viruela fue decretada como obligatoria para la población y la viruela se transformó en la primera enfermedad infecciosa en declararse erradicada por la OMS (Benítez, 2020). Los nuevos avances en el desarrollo de vacunas han logrado la erradicación de la viruela, y, enfermedades como la poliomielitis y el sarampión están en proceso de serlo. Cabe mencionar que existe mucha desinformación sobre las vacunas de rutina que recibe un niño, y como consecuencia de ello, cada año, 25 millones de niños quedan sin protección contra enfermedades prevenibles como el sarampión o la tos ferina (UNICEF, 2024). A pesar de esto, a la fecha del 21 de julio de 2023, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador registra 3.303.006 niños vacunados contra poliomielitis, sarampión y rubeola, que representa el 88% de la población infantil (Ministerio de Salud Pública, 2023). Esto demuestra que el control y la erradicación de enfermedades infecciosas se mantiene constante para garantizar la salud de la población ecuatoriana.

Los nuevos avances en el desarrollo de vacunas han logrado la erradicación de la viruela, y, enfermedades como la poliomielitis y el sarampión están en proceso de serlo. Cabe mencionar que existe mucha desinformación sobre las vacunas de rutina que recibe un niño, y como consecuencia de ello, cada año, 25 millones de niños quedan sin protección contra enfermedades prevenibles como el sarampión o la tos ferina (UNICEF, 2024). A pesar de esto, a la fecha del 21 de julio de 2023, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador registra 3.303.006 niños vacunados contra poliomielitis, sarampión y rubeola, que representa el 88% de la población infantil (Ministerio de Salud Pública, 2023). Esto demuestra que el control y la erradicación de enfermedades infecciosas se mantiene constante para garantizar la salud de la población ecuatoriana.

Debido a la pandemia causada por la covid-19, se estimaba que 18.1 millones de muertes habrían sucedido en la población sin estar vacunada durante el primer año del programa de vacunación (8 de diciembre de 2020 al 8 de diciembre de 2021).

Gracias a esto, se logró evitar 14.4 millones de muertes. También se agrega que las muertes evitadas eran notablemente mayores en países de altos y medianos ingresos en donde se les atribuye el mayor acceso a las vacunas de ARNm (Watson y otros, 2022). Esto nos muestra la importancia de haber desarrollado una vacuna en ese momento para prevenir más víctimas de la pandemia.

Por otra parte, a partir de la pandemia de COVID-19, se aprobó el uso de vacunas para controlar las dificultades causadas por este virus, donde el 70,6% de la población mundial se ha inoculado con al menos una dosis de la vacuna para COVID-19. Se han administrado 13.580 millones de dosis en todo el mundo y ahora se administran 10.894 cada día (26 de mayo del 2024). El 32,8% de las personas en países de bajos ingresos han recibido al menos una dosis (Mathieu, 2020).

Ya que se han mencionado algunos datos sobre las vacunas y haciendo énfasis en las vacunas de ARNm, las cuales se encuentran en un gran auge por sus resultados mostrados durante la pandemia de Covid-19, es de gran relevancia conocer qué vacunas de ARNm se han desarrollado para la prevención primaria de las enfermedades infecciosas en el mundo, debido a que las vacunas tienen su efectividad en evitar el desarrollo de una respuesta inmune descontrolada en el huésped, además de contribuir al desarrollo de la sociedad por medio de su inoculación ante antígenos específicos.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Los avances tecnológicos han impulsado el desarrollo de nuevas plataformas de vacunación más eficaces y seguras. Una de las más prometedoras es la tecnología basada en el ARN mensajero (ARNm). El ARNm es una molécula esencial en el proceso de transcripción genética, actuando como intermediario entre el ADN y la síntesis de proteínas. Esta característica ha sido aprovechada para diseñar vacunas que pueden instruir a las células del cuerpo humano a producir proteínas específicas del patógeno, desencadenando así una respuesta inmunitaria sin la necesidad de introducir el patógeno como tal.

Desde inicios de este nuevo siglo, la investigación en vacunas de ARNm ha avanzado considerablemente, de hecho, un nuevo auge ha surgido gracias a la pandemia producida por el virus del Covid-19, ya que, compañías como Pfizer y Moderna demostraron la eficacia y perfil de seguridad de las vacunas ARNm al mundo, al desarrollar vacunas contra el SARS-CoV-2 efectivas. Estos desarrollos han dado a conocer el potencial transformador de las vacunas ARNm, no solo para la actual crisis sanitaria sino también para futuras amenazas infecciosas.

A pesar de estos prometedores resultados, existen varios aspectos que requieren una evaluación más profunda. La efectividad a largo plazo, la seguridad en diferentes poblaciones (como niños, ancianos, embarazadas y personas inmunodeprimidas), y la capacidad de adaptación rápida frente a nuevas variantes virales son cuestiones críticas que deben ser abordadas.

Este artículo de revisión sistemática se propone examinar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre las vacunas de ARNm. Se analizarán aspectos clave como la eficacia, seguridad, durabilidad de la respuesta inmunitaria, y el impacto de estas vacunas en la salud pública. Además, se discutirán las futuras aplicaciones potenciales de la tecnología de ARNm en la lucha contra otras enfermedades infecciosas.

Al proporcionar una visión comprensiva y detallada de las vacunas de ARNm, este artículo busca contribuir a una mejor comprensión de su papel en la prevención de enfermedades y su impacto potencial en la medicina preventiva del futuro.

La viabilidad de este proyecto está sustentada en la base de la pandemia COVID-19 donde a partir de la misma había estado presente la necesidad de encontrar la manera más eficaz que lograra contrarrestar las complicaciones ocasionadas por este virus, dando como resultado la aprobación de vacunas de ARNm, de las cuales se han escrito muchos artículos con base en información actualizada, además de que también se están estudiando este tipo de vacunas en otras enfermedades infecciosas, por lo cual se tiene un buena fuente de información para llevar a cabo este proyecto.

Hay que recalcar que la existencia de recursos tecnológicos para acceder a la información de internet y al tratarse de un proyecto de datos secundarios no implica mayor importe económico por parte de los autores, además, a nivel social genera un impacto positivo debido a que contribuye a tener información actualizada en beneficio de la comunidad, así mismo a nivel ambiental este proyecto no genera un impacto negativo que sea significativo.

1.3 OBJETIVOS DE LA JUSTIFICACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Analizar las tendencias en vacunas de ARNm para la prevención de las enfermedades infecciosas.

1.3.2 Objetivos específicos

- Describir las plataformas actuales en vacunas
- Determinar las enfermedades infecciosas susceptibles a prevención por inmunización
- Demostrar la eficacia de las vacunas de ARNm aplicadas a las enfermedades infecciosas

CAPÍTULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1 ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

En el artículo de la era de las vacunas de ARNm, donde se analiza el mecanismo, plataforma de fármacos y prospección clínica de los Xu Shuqin; Yang Kunpeng; Li Rose; Zhang Lu, destacan las ventajas que presentan las vacunas de ARNm, con especial énfasis en la eficacia que presenta, su bajo costo de fabricación y su gravedad relativamente baja de efectos adversos, por ello concluyen que el uso de esta tecnología basada en ARNm es una plataforma versátil y poderosa, además que esto permitirá enfrentar y controlar enfermedades transmisibles emergente y reemergente por medio de este nuevo grupo de vacunas con capacidad de estimular una respuesta autoinmune autores (Xu y otros, 2020).

En el estudio de vacunas de ARN en enfermedades infecciosas: una revisión sistemática, de los autores Beirigo EF, Franco PIR, do Carmo Neto JR, Guerra RO, de Assunção TFS, de Sousa IOF, Obata MMS, Rodrigues WF, Machado JR, da Silva MV, con la metodología guiada en una revisión sistemática, los estudios demostraron el potencial del uso de vacunas de ARN para controlar 19 enfermedades infecciosas diferentes, de las cuales la COVID-19 fue la más estudiada. De manera similar, los virus constituyeron el mayor número de objetivos de vacunas, seguidos de los protozoos y las bacterias. Las vacunas de ARNm fueron las más utilizadas y la vía de administración intramuscular fue la más reportada. En cuanto a los modelos experimentales preclínicos, los más utilizados para evaluar el impacto y la seguridad de las vacunas de ARN desarrolladas fueron los ratones. Así, aunque son necesarios más estudios y evaluaciones del tema, es evidente que las vacunas de ARN pueden considerarse una alternativa prometedora en el tratamiento y profilaxis de enfermedades infecciosas (Beirigo y otros, 2023).

En el artículo el desarrollo de vacunas de ARNm para enfermedades infecciosas: actualizaciones recientes, escrito por Nitika, Jiao Wei, Ai-Min Hui, que lleva una metodología de tipo revisión de la literatura, concluyen que las vacunas de ARNm ofrecen varias ventajas que van desde un diseño, generación, fabricación y administración rápidos y tienen un gran potencial para usarse contra diversas enfermedades en el futuro (Nitika y otros, 2021).

En el estudio sobre evaluación de la eficacia de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 en niños: una revisión sistemática y un metaanálisis, de los autores Hu

YH, Ding Y, Cheng J, Li LW, Cai YH de una revisión sistemática, se concluyó que tanto la inmunización parcial como completa de la vacuna de ARNm BNT162b2 brindan beneficios en la reducción de las tasas de infección. La eficacia vacunal varía con el tiempo y está estrechamente asociada con mutaciones virales y una inmunidad menguante. Los mecanismos específicos requieren más investigación. (Hu, 2024)

En la publicación sobre el perfil de eficacia y seguridad de la vacuna de ARNm de COVID-19 en pacientes con neoplasias hematológicas: revisión sistemática y metaanálisis, de los autores Pratama S, Rinaldi I, Wiyono L, Wardhana IL, Tandaju JR, Winston K. de una revisión sistemática y metaanálisis, los autores concluyeron que las cohortes con neoplasias hematológicas mostraron una tasa de seroconversión y títulos de anticuerpos más bajos después de recibir las vacunas de ARNm de COVID-19. El estado del tratamiento y el estado de la neoplasia maligna tuvieron un impacto significativo en la respuesta a la vacunación. Terminaron demostrando que estas vacunas son seguras en pacientes para sus controles sanos, y pacientes con neoplasias hematológicas. El uso de una dosis de refuerzo y los protocolos de salud más estrictos podrían ser beneficiosos para las poblaciones de pacientes (Rinaldi y otros, 2022).

2.2 BASES TEÓRICAS

2.2.1 Historia y evolución de las vacunas

La historia de la vacunación moderna tiene sus inicios con el médico inglés Edward Jenner en el siglo XVIII, este observó que las lecheras infectadas con viruela bovina eran inmunes a la viruela humana. En 1796, inyectó material de una pústula de viruela bovina al hijo de su jardinero, James Phipps (niño de 8 años), quien posteriormente resistió la exposición a la viruela humana. Publicado en 1798 este experimento, aunque hoy sería considerado poco ético, marcó el inicio del desarrollo de vacunas modernas. Jenner denominó a este proceso *Variolae vaccinae*, de donde proviene el término *vacuna* (del latín *vacca*, vaca). Este experimento marcó el inicio de la vacunación, por lo cual, Jenner es considerado como el "padre de la vacunología e inmunología" (Kayser & Ramzan, 2021).

No obstante, anterior a Jenner, se practicaba la variolización o inoculación, una técnica arcaica usada en Europa, Medio oriente, África y Asia, la cual consistía en introducir material del virus proveniente de personas con casos leves de la enfermedad a personas sanas. En Gran Bretaña, por ejemplo, Lady Montague promovió esta práctica tras observarla en Estambul. Métodos similares se aplicaban en la India y China, como la insuflación nasal de polvo de costras de viruela, aunque con riesgos significativos. En América, el esclavo africano Onésimo introdujo la inoculación en Boston, ayudando a mitigar brotes mortales. (Kayser & Ramzan, 2021).

Y gracias a este descubrimiento de Jenner, se sentaron las bases para que, casi dos siglos después, la viruela fuera declarada oficialmente erradicada, tal como sucedió en 1979 por parte de la OMS (Kayser & Ramzan, 2021).

Después de Jenner, el siguiente eslabón en la historia de las vacunas fue el científico francés Louis Pasteur (1822-1895). Quien, en 1879, mientras experimentaba con cultivos de *Pasteurella multocida*, agente causal del cólera aviar, observó que al someter estas bacterias a altas temperaturas perdían su capacidad de infección, y al usar químicos, estos inactivaban al patógeno mientras aún preservaban sus propiedades inmunogénicas. Este principio, conocido como "atenuación", no solo condujo al desarrollo de la vacuna contra el cólera aviar, sino también, el de otras como el ántrax y la rabia. (Cáceres Bermejo, 2012)

Años más tardes, en 1881, Pasteur realizó un experimento público para demostrar la eficacia de su vacuna contra el ántrax, una enfermedad mortal en ganado y humanos. Para ello, inoculó animales con cultivos de *Bacillus anthracis* atenuados y luego los expuso al patógeno virulento. Descubrió que los cultivos de esta bacteria perdían su capacidad de formar esporas a 42-43 °C, gracias a ello, se lograba una disminución de la virulencia conservando su capacidad inmunogénica; así, se pudo inocular y demostrar que los carneros vacunados con estos cultivos atenuados sobrevivían, mientras que los carneros no vacunados, morían. Este experimento fue un hito científico y dio a conocer a la vacunación como un método preventivo (Cáceres Bermejo, 2012).

Por su parte, la rabia representó un desafío más complejo debido a su origen viral. Pasteur desarrolló su vacuna utilizando tejido nervioso infectado de conejos, que posteriormente secaba y atenuaba mediante una técnica llamada "deseccación

prolongada” (que consistía en la suspensión de tejidos y almacenamiento de estos a temperaturas específicas durante distintos periodos de tiempo, para posteriormente mezclarlos con solución salina estéril y así crear las vacunas). En 1885, tras la mordedura de un niño (Joseph Meister) por un perro rabioso, Pasteur administró la vacuna experimental, salvando al paciente y demostrando la eficacia de aquella vacuna, dicha práctica fue muy criticada por el hecho de introducir un agente mortal a un ser humano, razón por la cual, algunos seguidores de Pasteur terminaron abandonándolo (Cáceres Bermejo, 2012).

Gracias a todas sus aportaciones, Pasteur fue considerado un héroe nacional, lo que propició la fundación del “Instituto Vacunal” contra la rabia, que fue fundado en 1888. Dicho instituto fue inicialmente usado como un dispensario para la rabia, como centro de investigación de enfermedades infecciosas y como una institución académica de alto nivel. En la actualidad, conocido como "Instituto Pasteur" se ha consolidado como un referente en investigación biomédica y cuenta con aproximadamente 30 sedes distribuidas en 27 países de todo el mundo. (Cáceres Bermejo, 2012)

A inicios del siglo XX, en 1900, Albert Calmette y Camille Guérin comenzaron a trabajar en el desarrollo de la vacuna “Bacillus Calmette-Guérin” (BCG) en el Instituto Pasteur, para brindar protección contra *Mycobacterium bovis*, responsable de la tuberculosis. Tras 13 años y 230 subcultivos, lograron crear una cepa viva y atenuada que no causaba la enfermedad en algunos animales. La primera vacunación se realizó en 1921, y en seis años lograron vacunarse más de 50,000 bebés, demostrando su seguridad y eficacia. Ya a finales de la tercera década del siglo XX, se logró una distribución global de dicha vacuna. Hoy en día, BCG es la vacuna más administrada en todo el mundo y figura en la lista de medicamentos esenciales de la OMS (CAV-AEP, 2023).

De forma simultánea y por separado, en el año de 1920, Emil von Behring y Alexander Thomas Glenny, lograron aislar y atenuar las toxinas producidas por *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae* (agentes responsable del tétano y de la difteria) mediante sustancias químicas, principalmente formaldehído, y de esta manera se crearon las vacunas toxoides, las cuales, no pueden causar la enfermedad debido a que no contiene el agente como tal, pero aún puede inducir una respuesta

inmune protectora, Además, en 1947 se creó una vacuna compuesta por toxoides contra difteria y tétanos; y dos años más tardes, se combinaron células enteras de *Bordetella pertusis* a esta mezcla, creándose la vacuna triple bacteriana (DTP) que protege contra tétanos, difteria y tos ferina (CAV-AEP, 2023).

En 1930, el virólogo sudafricano Max Theiler aisló el virus de la fiebre amarilla de la sangre de un hombre ghanés y observó que el suero de este paciente protegía a los monos contra la infección; más adelante, en 1937, junto con Hugh Smith, usaron embriones de huevos de pollo como medio de cultivo (método innovador en su época), y gracias a que este ambiente no era ideal para el virus, obligaban al mismo a replicarse para que así se adaptara a este nuevo entorno, provocando que perdiera parte de su virulencia; posteriormente, el virus fue sometido a pasajes sucesivos (de cultivo en cultivo) durante los cuales su capacidad para causar enfermedad disminuyó gradualmente. Finalmente, tras 176 pasajes, se originó la cepa 17D, que mostró ser incapaz de causar enfermedad grave, pero conservaban su capacidad de inducir una fuerte respuesta inmune protectora en los humanos (CAV-AEP, 2023).

Ya para la década de 1950, Jonas Salk y sus colaboradores lograron atenuar al virus de la Poliomiélitis utilizando formaldehído, crearon una vacuna conocida como vacuna poliomiéltica inactivada (VPI) que poseía las 3 cepas del virus y cuya administración era intramuscular. Posteriormente, Albert Sabin introdujo una versión oral (vacuna poliomiéltica oral o VPO) que en 1959 fue considerada la más segura. Gracias a esto, los poliovirus tipo 2 y 3 fueron erradicados en 2015 y 2019, respectivamente, sin embargo, el tipo 1 sigue circulando en algunas zonas de Afganistán y Pakistán, por lo cual, la poliomiélitis está a un paso de ser erradicada, siempre y cuando logre controlarse su transmisión (CAV-AEP, 2023).

En esa misma década, el virus del sarampión fue aislado en 1954 por John F. Enders, quien desarrolló una vacuna atenuada que fue autorizada en 1963 por la FDA (Food and Drug Administration), seguida por la vacuna contra las paperas en 1967 y de la rubeola en 1969 por Maurice Hilleman. Dos años más tardes, en 1971, Hilleman combinó estas tres vacunas creando la vacuna triple viral (SRP), la cual, fue rápidamente aceptada resultando en una notable disminución en la incidencia de estas enfermedades, en la actualidad, algunas regiones del mundo han declarado erradicado el sarampión, entre ellas, EE. UU. en el año 2000 (CAV-AEP, 2023).

Gracias al avance de la ingeniería genética, en 1979 se logró secuenciar el genoma del virus de la hepatitis B y se identificó al “gen S”, responsable de producir el antígeno de superficie del virus (HBsAg) que forma una envoltura externa que rodea al virus y se cree que puede facilitar la adhesión del virus a la célula huésped. En 1982, utilizaron plásmidos (pequeña molécula de ADN que puede obtenerse de microorganismo o producirse de forma artificial en laboratorio) para agregarle el gen S del virus junto con su promotor, los cuales fueron colocados en cultivos de levaduras; y como resultado, las levaduras producían partículas de 22 nanómetros similares a las que se encuentran en las células humanas infectadas por el virus, las cuales inducen una respuesta inmunitaria fuerte y brindan protección; esto sentó el inicio de las vacunas con partículas similares a virus (VLP), las cuales, han servido para desarrollar vacunas contra otros virus como el del papiloma humano o el de la malaria; además, se han utilizado en otras áreas, como la investigación de anticuerpos y la selección de células (CAV-AEP, 2023).

Gracias a esto, la tecnología ADN recombinante logró demostrar que se podía producir una vacuna sin el propio patógeno causante de la enfermedad (CAV-AEP, 2023).

Ya en la década de los 80, una causa importante de conjuntivitis, meningitis y neumonía en niños menores de 18 meses era *Haemophilus influenzae*, bacteria que presenta una cápsula de polisacáridos, los cuales, sirven como medio protector y hacían que fuera imposible crear una vacuna para este tipo de bacteria, ya que, si se atenuaba la bacteria y luego se administraba, los niños no desarrollaban inmunogenicidad, esto se debía porque el sistema inmunitario de la población objetivo era inmaduro y sus células T no podían reconocer a estos polisacáridos. Para superar este desafío, se conjugó a estos polisacáridos con una proteína transportadora, siendo esta última la que posee fuertes propiedades antigénicas. Y ya en 1987, la FDA aprobó la primera vacuna conjugada, que consistía en el polisacárido conjugado de *H. influenzae* con toxoide diftérico (PRP-D), posteriormente, otras vacunas conjugadas más efectivas fueron saliendo y desplazaron a la primera, tal fue así, que, en el año 2000 fue retirada del mercado; sin embargo, gracias a esta primera vacuna, se lograron desarrollar más vacunas contra agentes con cápsulas de polisacáridos, como *Streptococo pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* (CAV-AEP, 2023). En estos primeros años del siglo XXI, el rápido avance en biotecnología ha permitido el

desarrollo de una nueva generación de vacunas. La implementación de técnicas de ADN recombinante, nanotecnología y adyuvantes más eficaces ha hecho posible la creación de vacunas basadas en ácidos nucleicos y el uso de virus como vectores, brindando alternativas innovadoras para atacar nuevas dianas. Equipos de investigación, encabezados por el Instituto Jenner y la Universidad de Oxford, han estado trabajando en plataformas que utilizan vectores virales que codifican genes para diversas infecciones. En sus primeras etapas, emplearon el virus de la vacuna modificado de Ankara (MVA), un virus seguro y no replicativo que permite la integración de grandes fragmentos de ADN recombinante en su genoma. Este virus ha sido utilizado en el desarrollo de nuevas vacunas contra el VIH, la tuberculosis y la malaria. Además, otros virus como los adenovirus, provenientes de muestras humanas y de chimpancés, se han utilizado como vectores para evitar la inmunidad previa (CAV-AEP, 2023).

En los primeros años del siglo XXI, el rápido avance de la tecnología molecular, biotecnología y uso de adyuvantes han permitido el desarrollo de una nueva generación de vacunas como las vacunas basadas en vectores virales y las vacunas de ácidos nucleicos (ADN y ARNm), siendo alternativas para atacar nuevas dianas. Las primeras, utilizan virus atenuados que permiten la integración de fragmentos de ADN provenientes del agente del cual se busca generar inmunidad, al inicio, se emplearon virus de la vacuna de Ankara (MVA), el cual, ha servido para el desarrollo de nuevas vacunas contra el VIH, tuberculosis y malaria, actualmente, se usan otros virus como el Adenovirus, provenientes de muestras humanas o chimpancés (CAV-AEP, 2023).

En cuanto a las segundas, específicamente las vacunas ARNm, su desarrollo es el resultado de décadas de avances científicos. Su origen se remonta al descubrimiento del ARN en la década de los 60, cuando se identificó como una molécula clave en la síntesis de proteínas. Durante los años 70 y 80, investigadores comenzaron a explorar el potencial del ARNm como herramienta terapéutica, enfrentándose a desafíos como su rápida degradación y la activación indeseada del sistema inmune. A finales de los 80, Katalin Karikó y Drew Weissman lograron modificar químicamente el ARNm, mejorando su estabilidad y reduciendo su inmunogenicidad, marcando un hito fundamental en la biotecnología (Chandra y otros, 2024).

En las décadas de 1990 y 2000, se desarrollaron nanopartículas lipídicas para encapsular el ARNm, protegiéndolo y facilitando su entrega a las células dianas. Inicialmente, se desarrollaron vacunas ejemplares contra la gripe e incluso contra el cáncer mismo, sin embargo, tuvieron resultados negativos, no obstante, empresas como Moderna y BioNTech comenzaron a perfeccionar esta tecnología, sentando las bases para futuras aplicaciones (Chandra y otros, 2024).

Ya en la actualidad, la pandemia ocasionada por la covid 19 en el año 2020, aceleró de forma significativa el desarrollo de estas vacunas, y tras la publicación de la secuencia del genoma del SARS-Cov-2, estas empresas diseñaron en cuestión de meses vacunas de ARNm contra dicha enfermedad, y con la aprobación emergente de instituciones regulatorias como la FDA, iniciaron ensayos clínicos a una velocidad sin precedentes para finalmente desarrollar y administrar estas vacunas. Conforme el paso del tiempo, estas vacunas han demostrado tener una eficacia notable para el control de la enfermedad (Chandra y otros, 2024).

El éxito de estas vacunas ha establecido un nuevo paradigma en la inmunología. Además de su capacidad para adaptarse rápidamente a nuevas variantes, están abriendo caminos para tratar enfermedades infecciosas, cáncer y trastornos genéticos raros. Este desarrollo es una prueba del impacto acumulativo de avances científicos interdisciplinarios, desde la biología molecular hasta la nanotecnología (Chandra y otros, 2024).

2.2.2 Definición de vacuna

Se define como vacuna, a la sustancia o grupo de sustancias destinadas a inducir una respuesta del sistema inmune frente a un ente responsable de una enfermedad; ya sea un microorganismo, como un virus o una bacteria, o frente a células cancerosas. La vacuna ayuda al cuerpo a reconocer y destruir las células cancerosas o a los microorganismos (Vacuna, 2011)

Dicho de otra forma, las vacunas son preparaciones biológicas que proporcionan inmunidad contra un agente en cuestión. Generalmente, contienen antígenos que pueden ser virus, bacterias o sus toxinas (que han sido inactivados o atenuados) o fragmentos de estos patógenos. Al introducir una vacuna en el

organismo, se desencadenan varios mecanismos complejos que dan como resultado una activación del sistema inmunológico para que reconozca y combata el patógeno en caso de una exposición futura (Vacunas, 2022)

2.2.3 Composición de las vacunas

El diseño de una vacuna es el resultado de varias décadas de avances científicos que han permitido desde el uso de microorganismos completos hasta moléculas sintéticas específicas; según (OMS, ¿Cómo se desarrollan las vacunas?, 2020) los componentes de una vacuna son:

Antígeno: este es el núcleo funcional de una vacuna, es la sustancia que desencadenará la respuesta inmunitaria, y puede estar representado por una fracción del patógeno, como proteínas o carbohidratos, o por el microorganismo completo, ya sea inactivado o atenuado. En las nuevas plataformas de vacunas, como las de ARNm, el antígeno se genera indirectamente mediante la síntesis de proteínas en el organismo receptor.

Conservantes: son sustancias químicas que evitan la contaminación bacteriana o fúngica de la vacuna tras la apertura de su recipiente garantizando la seguridad durante su uso; el conservante más usado es el “2-fenoxietanol”, sustancia de seguridad aprobada y con baja toxicidad.

Estabilizantes: son compuestos que mantienen la integridad de la vacuna bajo condiciones variables, por lo cual, son importantes para conservar la integridad de la vacuna durante su transporte o almacenamiento; algunos ejemplos lo constituyen la sacarosa, la lactulosa, aminoácidos como la glicina e incluso proteínas como la albúmina; todas estas, previenen reacciones químicas no deseadas o la adhesión de los componentes de la vacuna al recipiente.

Agentes tensioactivos: estos, son elementos que evitan la sedimentación o aglutinación de las partículas de la vacuna en su formulación líquida, en pocas palabras, aseguran una distribución homogénea entre los componentes de la vacuna.

Sustancias residuales: son compuestos que no realizan una función en concreto de la vacuna y son el resultado del/los métodos utilizados para el desarrollo de la vacuna; pueden permanecer en cantidades muy mínimas (por eso se llaman

residuos) y no representan algún riesgo significativo para la salud; algunos ejemplos son: proteínas del huevo, trazas de antibióticos o levaduras

Diluyentes: es la sustancia que diluye la vacuna en la concentración correcta antes de su uso, el agua esterilizada es el diluyente más utilizado

Coadyuvantes: son sustancias específicamente desarrolladas para amplificar la respuesta inmunitaria. Estos, pueden actuar prolongando la presencia del antígeno en el sitio de inyección o estimulando directamente las células del sistema inmunitario. Los más utilizados lo representan las sales de aluminio, tales como el fosfato o el hidróxido de aluminio.

2.2.4 Desarrollo de las vacunas

El desarrollo de una vacuna comprende una serie de fases científicas meticulosamente planificadas y ejecutadas, con el objetivo de garantizar su eficacia y seguridad antes que pueda ser integrada en programas nacionales de vacunación. Este proceso va desde la investigación inicial hasta la vigilancia posterior a su comercialización, asegurando que las vacunas sean seguras para su posterior administración masiva. Según la (OMS, ¿Cómo se desarrollan las vacunas?, 2020) existen 4 fases para el desarrollo de una vacuna, las cuales son:

Fase 1 (fase preclínica y evaluación inicial): en esta fase inicial, se realizan experimentos en animales y no en humanos para evaluar la seguridad de la vacuna candidata y comprobar su eficacia para prevenir la enfermedad objetivo,

Fase 2 (ensayos clínicos): una vez que la vacuna demuestre resultados alentadores en la fase anterior, se continua con ensayos clínicos en seres humanos. Para ello, el proceso se divide en tres fases:

Fase 1: la vacuna es administrada a un pequeño grupo de voluntarios sanos (ej: 25-50 personas) para evaluar su seguridad inicial, confirmar que hay inmunogenicidad y determinar la dosis óptima. Los participantes son en su mayoría adultos jóvenes sanos.

Fase 2: la vacuna es administrada a un grupo mayor compuesto por cientos de personas, seleccionadas para representar las características

de la población que recibiría la vacuna (según edad y género). Se profundiza en la seguridad y se mide con mayor precisión la inmunogenicidad. Además, se hacen comparaciones con un grupo control no vacunado para identificar posibles efectos secundarios.

Fase 3: en esta fase, se administra la vacuna a miles de personas con el fin de confirmar la eficacia y seguridad, además, pueden realizarse de forma simultánea múltiples ensayos en varios países y regiones para asegurar que los resultados sean generalizables; algo importante, es que se usa un estudio de tipo doble ciego, en donde, ni los voluntarios ni los propios investigadores conocen qué producto está siendo administrado, para así, eliminar cualquier sesgo durante el análisis de los futuros resultados.

Fase 3 (aprobación y supervisión regulatoria): a partir de este punto, como ya se demostró que la vacuna si es segura y eficaz, ahora se someterá por múltiples evaluaciones por parte de entes reguladores (ej: la FDA o EMA) para buscar cualquier efecto o daño que podría producir la vacuna a la población en general, y solo después de haber aprobado esta fase, ahora sí la vacuna puede comenzar a administrarse a la población

Fase 4 (monitoreo post comercialización): después de cierto tiempo desde que se haya administrado una vacuna, organismos internacionales y nacionales establecen una vigilancia continua para determinar si la vacuna ha sido eficaz y para identificar posibles efectos adversos que estén relacionados con la administración de la vacuna. Esto incluso podría provocar algunos ajustes en las políticas de su uso según sea necesario.

2.2.5 Plataformas actuales de vacunas

Vacunas atenuadas: poseen virus vivos que han sido debilitados para inhibir su capacidad virulenta pero no replicativa, gracias a su fusión con sustancias químicas como “formaldehído” y “B-propiolactona”, o mediante modificaciones estructurales logrados con rayos ultravioleta. Entre sus principales ventajas destacan su gran

capacidad para inducir una buena respuesta inmunológica (buena respuesta celular y humoral) y su bajo costo (Hidalgo, 2017)

A pesar de ello, estas vacunas pueden presentar el inconveniente que el virus revierta su estado atenuado y vuelva a ser virulento, ocasionando la enfermedad responsable, por estas razones, este tipo de vacunas no son recomendadas en personas inmunodeficientes o inmunodeprimidas (Hidalgo, 2017)

Algunos ejemplos son: la vacuna contra la fiebre amarilla, la vacuna contra la varicela, la vacuna contra la fiebre tifoidea oral (Ty21a), la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (Web de World Health Organization, 2021)

Vacunas inactivadas: de forma similar a la anterior, este tipo de vacuna posee el virus responsable de la enfermedad, pero este se encuentra inactivado o muerto gracias a sustancias químicas o inducción al calor, por lo que pierde todas sus capacidades (tanto replicativa como virulenta), debido a esto, son vacunas con un perfil muy alto de seguridad y son las recomendadas en personas con deficiencias en su sistema inmune, sin embargo, su respuesta inmunológica es inferior, ya que carecen de la respuesta celular. Algunos ejemplos son la vacuna contra la hepatitis A y la vacuna contra la poliomielitis (Hidalgo, 2017)

Vacunas recombinantes: en este tipo, se utilizan antígenos específicos del microorganismo, que, por lo general son proteínas estructurales, aunque también pueden ser toxinas o fragmentos de proteínas, son vacunas seguras, no obstante, debido a que no poseen todos los componentes del virus/bacteria no desencadenan una buena respuesta inmunológica, puesto que al igual que las anteriores, solo inducen una respuesta humoral y no celular. Algunos ejemplos lo constituyen la vacuna contra la hepatitis B y la vacuna contra el virus del papiloma humano (Hidalgo, 2017)

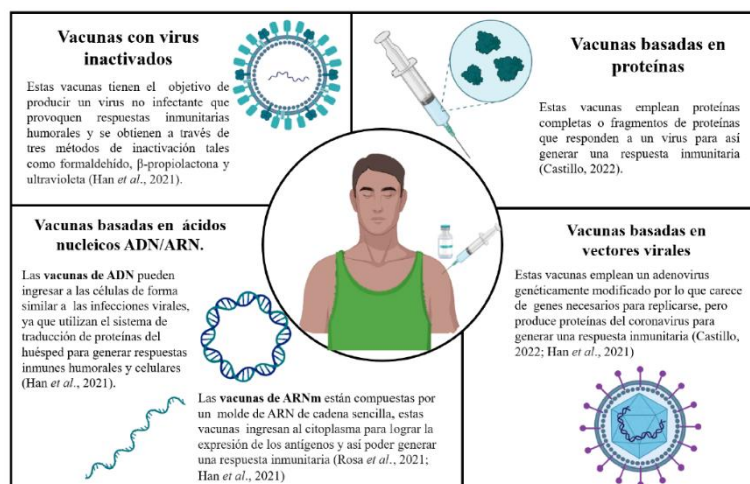
Vacunas basadas en vectores virales: estas vacunas usan virus modificados genéticamente llamados “vector”, los cuales carecen de su capacidad replicativa; y gracias a ello, se puede introducir genes provenientes de otro patógeno, es decir, este vector actúa como vehículo para introducir material genético proveniente de otro patógeno; son un poco similar a las vacunas con virus vivos atenuados e inducen una buena respuesta inmunológica (celular y humoral), sin embargo, sus precios son muy elevados, pues requieren clonaciones de secuencias genéticas. Algunos ejemplos

incluyen la vacuna contra el ébola y las vacunas contra COVID-19 desarrolladas por AstraZeneca y Johnson & Johnson (Hidalgo, 2017)

Vacunas basadas en ácidos nucleicos (ADN y ARN): este grupo incluye las vacunas basadas en ADN y ARN cuyo mecanismo es un poco similar; por su parte, las vacunas de ADN son aquellas que contienen directamente el ADN genético del patógeno, en lugar de proteínas o virus atenuados; y es este ADN el que da las instrucciones necesarias para que las células huésped produzcan las proteínas virales específicas que luego serán procesadas por el sistema inmunitario para la “memoria inmunitaria” (Hidalgo, 2017)

De forma similar, las vacunas de ARNm son aquellas que poseen una cadena simple de ARNm, las cuales cuando ingresan al citoplasma de las células huésped, serán convertidas también en proteínas, pero se diferencian de las vacunas de ADN porque no tienen que interactuar con el ADN de las células huésped, sino que, directamente son traducidas en proteínas una vez lleguen al citoplasma, lo que puede ser beneficioso de cierta manera, ya que esto no solo permitiría que se produzcan proteínas patógenas e inducir una respuesta inmunitaria, sino que también, permitiría la creación de proteínas que pueden ser beneficiosas para otras situaciones; así, se podría utilizar para combatir enfermedades genéticas que se producen por deficiencia de ciertas proteínas, producir proteínas que tengan efectos inhibitorios sobre células cancerígenas, entre otras, las posibilidades son muchas (Hidalgo, 2017)

Ilustración 1: Tipos de vacunas



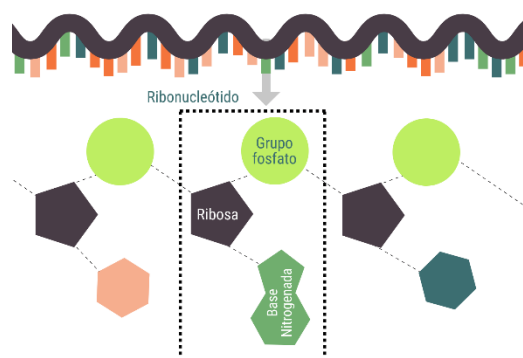
Fuente: tomada de *Mas allá del covid 19: el futuro de las vacunas de ARNm*,
Michell Maldonado et al (2023)

2.2.6 El ARNm y la síntesis de proteínas

El ARN mensajero o ARNm, es un tipo de ARN (ácido ribonucleico) que transporta las instrucciones o mensajes del ADN hacia los ribosomas, con el objetivo de producir las proteínas del cuerpo (González, 2021)

Es una simple cadena de ribonucleótidos, los cuales, están formados por una azúcar pentosa denominada “ribosa”, que en su primer átomo de carbono posee una base nitrogenada (adenina, guanina, citosina o uracilo), en su tercer átomo de carbono tiene un grupo Hidroxilo (OH-) y en su quinto átomo de carbono posee un grupo fosfato. Y mediante un enlace fosfodiéster, que une el grupo OH- de un nucleótido con el grupo fosfato de otro nucleótido, logran mantenerse enlazados los uno con los otros a lo largo de la cadena (González, 2021)

Ilustración 2: estructura del ARNm



Fuente: Tomada de *El ARNm, el mensajero del genoma*, (González, 2021)

Se produce a través de un proceso conocido como “transcripción”, en donde se utiliza una cadena de ADN como molde, para que, a partir de ella, se genera la cadena de ARNm que será complementaria a la secuencia del ADN, con la única diferencia que, en el ARNm se sustituye la base nitrogenada “timina” por “uracilo” (González, 2021)

La transcripción, que definitivamente ocurre en el núcleo, se produce en una serie de pasos sucesivos, como son:

Iniciación: el aparato de transcripción basal (conformado por la enzima “ARN polimerasa” junto con otros factores de transcripción general) llegan al núcleo y se unen a las secuencias promotoras del ADN, que se llaman así, porque representan sitios de fácil acceso hacia la ARN polimerasa, y, por ende, promueven la transcripción; en las células eucariotas, las secuencias promotoras están formado por las bases nitrogenadas “Timina” y “Adenina”, por esa razón, a estas secuencias se las denomina “Cajas TATA” (Larochelle y otros, 2018)

Una vez unida la ARN polimerasa, se produce el desenrollamiento de una pequeña porción del ADN, creando una burbuja de transcripción donde una de las cadenas del ADN servirá como molde; el desenrollamiento también es favorecido gracias a otra enzima llamada “ADN girasa o Topoisomerasa” que ayuda a reducir la tensión entre los puentes de H⁺ que unen las bases nitrogenadas Finalmente, la ARN polimerasa comienza a sintetizar los ribonucleótidos de la nueva cadena de ARNm (Larochelle y otros, 2018)

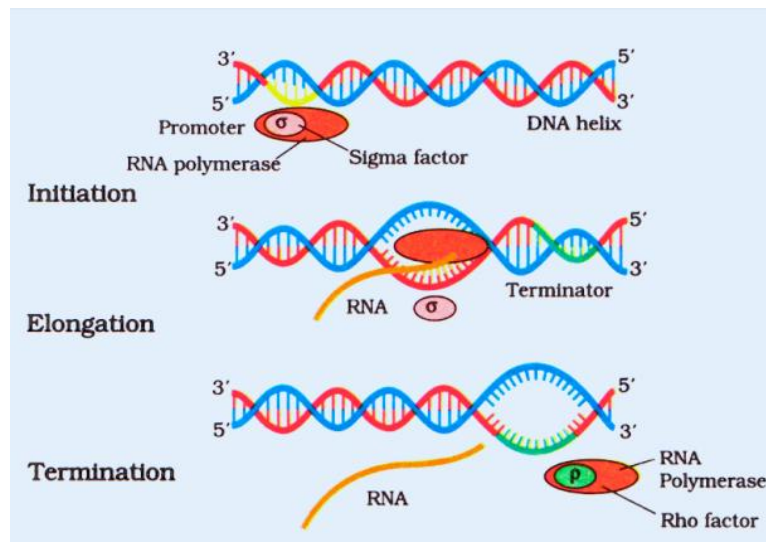
Elongación: la ARN polimerasa comienza a desplazarse a lo largo de la cadena molde del ADN añadiendo ribonucleótidos de uno en uno a lo largo de la cadena del ARN, además, estos se van añadiendo de forma complementaria con los nucleótidos del ADN, es decir, (Adenina con Uracilo, Timina con Adenina, Citocina con Guanina y Guanina con Citocina). Y, a medida que la ARN polimerasa va avanzando, va desenrollando lo que se encuentra por delante de ella, y lo que se encuentra por detrás, se vuelve a enrollar en su estructura de doble hélice normal (Larochelle y otros, 2018)

Terminación: cuando la ARN polimerasa encuentra la “secuencia de terminación”, que es una secuencia específica del ADN, se da por terminado el proceso de la transcripción, la ARN polimerasa junto con la nueva cadena de ARNm se liberan de la cadena molde de ADN. Sin embargo, este nuevo ARNm no es funcional o no está listo para dirigirse hacia los ribosomas del citoplasma, ya que en el citoplasma existen enzimas que lo degradarían, como las “endonucleasas” y “exonucleasas”; por todo ello, este pre-ARNm debe pasar por un último proceso de maduración o modificaciones postranscripcionales (Larochelle y otros, 2018)

Maduración o modificaciones postranscripcionales: el pre-ARNm pasa primero por un proceso de “Corte y empalme” en donde sufre cortes a lo largo de su

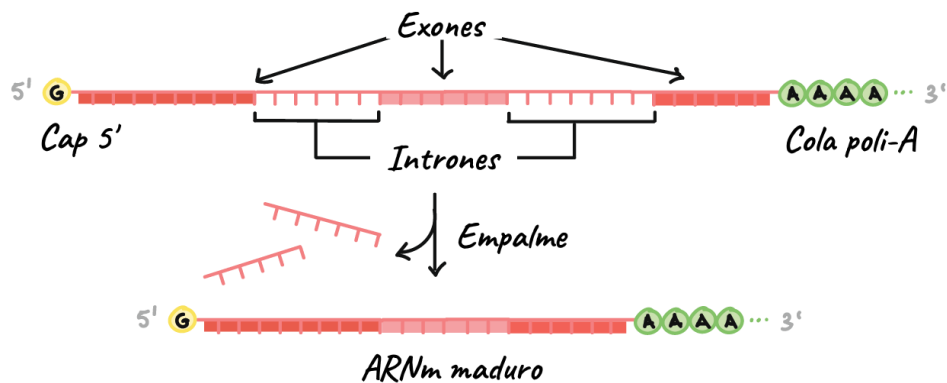
secuencia para eliminar los intrones (secuencias no codificantes) y unir los exones (secuencias codificantes de proteínas), luego, se produce la incorporación de un “casquete de metil guanosina” en el extremo 5’ y de una “cola de Poliadenilato” en el extremo 3’. Una vez ocurrido todos estos procesos, el ARNm ya está maduro o listo para salir del núcleo y dirigirse hacia los ribosomas a través del citoplasma (Larochelle y otros, 2018)

Ilustración 3: fases de la transcripción



Fuente: Tomado de *La transcripción*, Jesús Pérez y María Noriega, 2021

Ilustración 4: maduración de ARNm o procesos postranscripcionales



Fuente: Tomado de *Resumen de la transcripción*, Khan Academy (2024)

De forma similar a la transcripción, la traducción de proteínas se produce en 3 pasos o fases principales, las cuales, son:

Iniciación: primero debe formarse el complejo de iniciación, para ello, se activa el ARN de transferencia o ARNt, que es un tipo de ARN que se forma en el núcleo gracias a la enzima “ARN polimerasa III”, este se une a la subunidad pequeña del ribosoma (40s) y trae en su secuencia un aminoácido que posteriormente se corresponderá con su codón del ARNm, y para iniciar la traducción, un ARNt debe traer el aminoácido metionina (Silva & Dinkova, 2010).

Posteriormente, el ARNm ya maduro, también se une a la subunidad pequeña del ribosoma con el codón de iniciación AUG, el cual se corresponde con el aminoácido metionina. Finalmente, la subunidad grande del ribosoma (60s) se une también al complejo de iniciación (las subunidades del ribosoma están separadas y solo se unen para la síntesis de proteínas) y se produce el “ribosoma funcional 80s” (Silva & Dinkova, 2010)

Elongación: en este punto, el codón AUG con el aminoácido metionina están en el sitio A del ribosoma, una vez unidos, pasan al sitio P y al mismo tiempo, otro codón del ARNm con su aminoácido correspondiente traído por otro ARNt se unen al sitio A; posterior a ello, la enzima “peptidil transferasa” forma un enlace peptídico entre el aminoácido del sitio P (metionina) y del sitio A (Silva & Dinkova, 2010)

Finalmente, se produce la “translocación”, en donde el ribosoma hace un desplazamiento para que el aminoácido del sitio P pase al sitio E, y el aminoácido del sitio A pase al sitio P, esto produce que el sitio A esté libre y permite que otro codón del ARNm se una a ese sitio para que se una su aminoácido correspondiente traído por otro ARNt; luego se forma el enlace peptídico y hay translocación, el aminoácido del sitio E pasa al exterior, el del sitio P al sitio E, y el del sitio A al sitio P; y así, nuevamente el sitio A está libre para que se repite el mismo proceso una y otra vez hasta que todos los aminoácidos se correspondan con los codones del ARNm (Silva & Dinkova, 2010)

Terminación: la traducción llega a su final cuando un codón de terminación (UAA, UGA, UAG) del ARNm llegue al sitio A, ocurre la separación de todos los componentes y solo queda la cadena de aminoácidos, la cual, pasará por procesos adicionales para adquirir su forma funcional; como, por ejemplo, su “plegamiento” para

adquirir su estructura tridimensional; la “adición de grupos químicos” (acetilo, carbohidratos, grupos fosfatos, metilo o hidroxilo) para modificar su función; su “transporte” hacia su destino celular específico mediante señales o proteínas específicas (importinas o exportinas) o su “formación de complejos multiproteicos” al interactuar con otras proteínas (Silva & Dinkova, 2010).

2.2.7 Mecanismo de acción de las vacunas ARNm

Aunque todavía no está del todo claro, estas vacunas también activan el sistema inmune innato, ya que mediante los “receptores reconocedores de patrones” como TLR3, TLR7 y TLR8 de los endosomas extracelulares, podrían potenciar las funciones de células innatas como macrófagos y células dendríticas (Hidalgo, 2017). Existen dos formas de vacuna de ARNm: vacunas de ARNm no replicantes (ARNm modificado y no modificado (NRM)) y vacunas de ARNm auto amplificadoras (SAM), que se derivan de virus de ARN de cadena positiva. Estas vacunas de ARNm se hacen por medio de la síntesis artificial de ARNm por una reacción de transcripción enzimática in vitro sin células. Esta reacción in vitro consta de ADN plasmídico linealizado, ARN polimerasa y nucleósidos trifosfato (Nitika y otros, 2021) (Chandra y otros, 2024)

Para producir una vacuna ARNm, primero se debe producir un “plásmido”, que es una secuencia de ADN que contiene los genes necesarios para producir la proteína de interés, entonces, el plásmido junto con su promotor (otros genes que atraen las proteínas encargadas de la transcripción del ADN) son procesados in vitro y son convertidos en una secuencia de ARNm, y de forma similar a como ocurre de forma fisiológica, se le agrega la caperuza y la cola poli-A en los extremos 5' y 3' respectivamente, para así, evitar su degradación por endonucleasa y exonucleasas (Chandra y otros, 2024)

Un aspecto importante es que, al producir este ARNm in vitro, se le puede realizar ciertas modificaciones para mejorarlo o potenciarlo; por ejemplo, para mejorar su optimización se pueden cambiar algunos ribonucleótidos por otros o usar directamente ribonucleósidos modificados, como la pseudouridina, esto también

puede a mejorar la estabilidad del ARNm y así evitar que se desencadene una respuesta inflamatoria indeseada. Por otra parte, aumentar la cantidad de bases nitrogenadas, como guanina (G) y citosina (C) ayudará a mejorar la traducción del ARNm en proteínas cuando esté dentro de las células. (Chandra y otros, 2024)

Posterior a ello, para asegurar que la vacuna sea estéril y no genere reacciones adversas, el ARNm debe purificarse, para conseguirlo, se pueden usar varias técnicas, pero la más utilizada es la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) (Chandra y otros, 2024).

Como la vacuna ARNm será ensamblada como si fuera un “patrón molecular asociado a patógenos” (PAMP), para que así sea reconocido por los “receptores de reconocimiento de patrones” (PRR) de las células inmunitarias innatas, (ej. los receptores TLR7 y TLR8 de los endosomas), lo malo, es que también pueden activar de forma secundaria e intencional otros receptores, como los receptores PKR y MDA-5, los cuales pueden interferir con la síntesis de proteínas o reducir la cantidad de antígenos deseados (Chandra y otros, 2024).

Para solucionar esta problemática, se conjuga el ARNm con lípoplexes catiónicos, que son lípidos con carga positiva que permiten empaquetar el ARNm en partículas compactas, de esta manera, se consigue que no sean degradados por enzimas y que lleguen a las células dianas objetivo. No obstante, una cantidad mínima sigue siendo degradada y no termina llegando a las células dianas. (Chandra y otros, 2024)

Finalmente, una vez que se administra la inyección por vía intramuscular, el objetivo es que el ARNm llegue al citoplasma de las células para que sea traducido en proteína (antígeno) por los ribosomas celulares y así comenzar a activar el sistema inmunitario (Chandra y otros, 2024)

Algo a mencionar, es que existen dos procesos principales para la administración de estas vacunas, químicamente hablando: ex vivo e in vivo; el proceso ex vivo consiste en diseñar células dendríticas en laboratorio para introducirles el ARNm y así administrar la vacuna, esto es útil porque las células dendríticas son activadas inmediatamente se administran, consiguiendo una inmunización rápida, específica, efectiva y predecible, sin embargo, es un proceso costoso y complejo (Chandra y otros, 2024).

Por otro lado, el proceso in vivo es el proceso mencionado anteriormente, mediante el cual, se introduce el ARNm directamente en el organismo conjugado con los lipoplexes catiónicos, a diferencia del proceso ex vivo, este es más fácil, rápido y económico, siendo el proceso más utilizado, pero como se mencionó, sigue existiendo una cantidad que es degradada y no termina llegando a las células diana, por lo que su respuesta inmunitaria es menos predecible a diferencia del método ex vivo (Chandra y otros, 2024).

Por toda esta razón, la reciente llegada de nanopartículas lipídicas (LNPs) han revolucionado el campo, ya que protegen de forma más eficaz el ARNm permitiendo una entrega más segura y eficiente del mismo a las células; sin embargo, aún sigue siendo un proceso costoso, por lo que faltarían más estudios para optimizarlo y hacerlo menos costoso (Chandra y otros, 2024).

Dejando a un lado el proceso de administración, una vez que el ARNm es traducido en proteínas (antígenos), éstos son procesados por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC I), quienes luego terminan activando y sensibilizando los linfocitos citotóxicos CD8 (LTCD8) contra estos antígenos. Además, algunas partículas quedan en el espacio extracelular y son reconocidas y captadas por las MHC II de las células presentadoras de antígenos (APCs), como los macrófagos y las células dendríticas, quienes luego terminan activando los linfocitos T ayudante (LTCD4); y mediante esos procesos, estas vacunas activan el sistema inmune adaptativo (Chandra y otros, 2024).

Y aunque todavía no está del todo claro, se cree que estas vacunas también activan el sistema inmune innato, ya que mediante los RRP como TLR3, TLR7 y TLR8 de los endosomas extracelulares, podrían potenciar las funciones de células innatas como macrófagos y células dendríticas (Chandra y otros, 2024).

Un aspecto por considerar es la duración de producción o expresión de proteínas por parte de estas nuevas vacunas ARNm; gracias a la utilización de los ribonucleósidos y a la implementación de nanopartículas lipídicas se ha demostrado generar respuestas inmunes prolongadas, con altos niveles de anticuerpos y una constante activación de linfocitos B y T. Este efecto garantizaría la eficacia de estas vacunas respecto a enfermedades infecciosas. (Chandra y otros, 2024).

2.2.8 Aplicaciones de vacunas ARNm

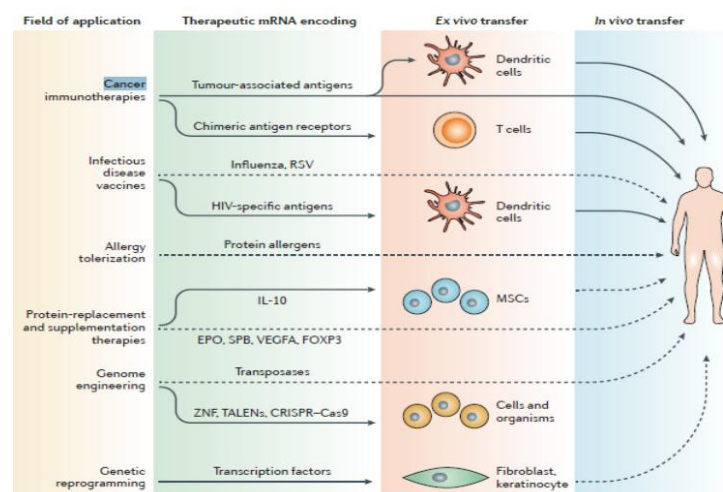
Gracias a su versatilidad y relativa facilidad para desarrollarlas, sus principales usos en el ámbito médico son:

-Enfermedades infecciosas: principalmente destaca su reciente uso contra el covid-19, sin embargo, están en fases de desarrollo más vacunas ARNm contra otras enfermedades infecciosas (Tian y otros, 2022)

-Cáncer: debido pueden ser diseñadas en base a las características celulares de cada paciente, se las puede diseñar para instruir al sistema inmune y atacar específicamente a las células cancerosas; algunos ejemplos de vacunas que están en fases de investigación son las vacunas contra el melanoma, cáncer de próstata y pulmón (Tian y otros, 2022)

-Enfermedades genéticas: al tener la posibilidad de programar la síntesis de proteínas, se las puede programar para inducir la síntesis de proteínas que sean carentes o deficientes en algunas enfermedades genéticas o autoinmunitarias (Tian y otros, 2022)

Ilustración 5: aplicaciones de las vacunas ARNm



Fuente: tomado de *Vacunas de ARN: la más prometedora generación de vacunas*, María García (2017)

2.2.9 Eficacia y seguridad de una vacuna

Las vacunas han contribuido a lo largo de la historia en la prevención de una serie de enfermedades infecciosas, pero así mismo siempre se ha puesto en discusión la seguridad y eficacia de estos fármacos, por ello la supervisión es importante para permitir el acceso a vacunas que sean seguras, eficaces y de calidad. Para (Kucuku, 2017) informan que es necesario que existan autoridades que realicen el seguimiento de las vacunas comercializadas, por otra parte, el perfil de seguridad de una vacuna está determinado por ensayos clínicos y la vigilancia por parte del personal sanitario luego de haber realizado la comercialización del fármaco, donde es de vital importancia proporcionar datos seguros para luego discontinuar el fármaco de ser necesario.

CAPITULO 3: METODOLOGIA

3.1 Tipo y diseño de la investigación:

Esta investigación se abordó como una revisión bibliográfica sistemática de tipo exploratorio, descriptivo analítico y retrospectivo con un diseño no experimental cualitativo.

3.1.1 Universo de estudio y muestra: Estudios que tengan relación con nuestras variables y la estrategia de búsqueda. Que sean sometidos a la metodología del análisis del PRISMA y los instrumentos de evaluación de los artículos académicos, en los ensayos clínicos se aplicó las recomendaciones CONSORT y a partir de esto se han establecido criterios de elegibilidad claros y específicos.

3.2. Criterios de elegibilidad

- Se consideran investigaciones realizadas en los últimos cinco años (desde 2019).
- Se incluyen las investigaciones disponibles en inglés o español.
- Estudios observacionales, metaanálisis, ensayos clínicos o revisiones sistemáticas.
- Investigaciones que describan las enfermedades infecciosas susceptibles a inmunización por vacunas de ARNm.
- Estudios que evalúen la eficacia y seguridad de las vacunas de ARNm para la prevención primaria de enfermedades infecciosas.

3.2.2 Criterios de Exclusión

- Publicación con diseños metodológicos inadecuados o de baja calidad.
- Estudios no revisados por pares, tesis, conferencias o formas de comunicación no revisadas, pre print.
- Estudios que no puedan establecer una relación causal entre la vacunación con ARNm y la prevención de enfermedades infecciosas.

- Literatura gris, noticias publicaciones con bajo nivel de evidencia científica.
- Las publicaciones encontradas que no tengan una conclusión que aporte a los objetivos de la investigación planteada.

3.3 Fuentes de información: Metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), múltiples bases de datos médicos (Google Scholar, PubMed, Scopus, JAMA Reviews, DOAJ, Semantic scholar, entre otros)

3.4 Estrategias de búsqueda de la literatura

Se efectuó una estrategia de búsqueda de la literatura con el objetivo de identificar estudios relevantes que aborden las tendencias actuales en el desarrollo y la aplicación de vacunas de ARNm para la prevención primaria de enfermedades infecciosas. Se empleó los siguientes términos para la estrategia de búsqueda: “vacunas de ARNm”, “enfermedades infecciosas”, “eficacia de las vacunas de ARNm” “prevención primaria”, “terapia de vacunas de ARNm”; a estos términos se les aplicó el sistema DeCS y MeSH de cuales se obtuvieron los siguientes términos de búsqueda: “vaccines”, “vaccination”, “mRNA”, “infectious diseases”, “immunization”, “protective effect” “primary prevention” “prevention and control”; entre otros combinados los cuales se realizaron emplearán operadores booleanos (AND, OR, NOT) para combinar y refinar términos de búsqueda. Por ejemplo: ("mRNA Vaccines" OR "ARNm Vacunas") AND ("Primary Prevention" OR "Prevención Primaria"), ((mRNA vaccines) AND (infectious diseases)) AND (primary prevention).

El universo y población de estudio de la presente investigación se obtuvo a partir de la aplicación de la estrategia de búsqueda descrita previamente con esto se logró obtener: 852 documentos de PubMed, 1688 documentos de Science, 373 documentos de DOAJ, 27 documentos de MDPi, 631 documentos de Semantic Scholar, a los cuales se realizó la respectiva revisión para determinar cuáles son los documentos viables para el fin de esta investigación

3.5 Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los criterios

A partir de la muestra obtenida con la estrategia de cribado previamente mencionada, apoyándose de los criterios de inclusión y de exclusión para esta investigación. El proceso de selección de estudios se implementó en dos fases distintas. Primero, dos evaluadores independientes examinaron los títulos y resúmenes de los artículos encontrados en la búsqueda inicial, para determinar su relevancia preliminar. Una vez obtenida esta muestra, se llevó los respectivos títulos a una tabla de Excel en donde se detalló el título del estudio, autores, fecha de publicación y nombre de la revista, de acuerdo a esta tabla fueron extraídos los artículos repetidos, una vez realizado esto, se procede a valorar la calidad metodológica de los estudios seleccionados. Luego, los estudios que pasaron esta evaluación inicial fueron sometidos a un análisis detallado del texto completo para verificar su adecuación según los criterios de inclusión establecidos. Las diferencias de opinión entre los evaluadores se resolvieron mediante discusiones para llegar a un consenso y concluir con los artículos a emplear en este trabajo investigativo.

3. 6 Valoración crítica de la calidad científica

La calidad científica de los estudios incluidos en la revisión "Tendencias en Vacunas de ARNm para Prevención Primaria de Enfermedades Infecciosas" fue evaluada de manera sistemática utilizando herramientas específicas para la valoración de riesgos de sesgo correspondientes a cada tipo de diseño de estudio. Se tomaron en cuenta factores como el diseño del estudio, la representatividad de la muestra, el tamaño de la muestra, los métodos de medición, el control de posibles sesgos y la adecuación del análisis estadístico. Esta evaluación crítica permitió determinar la confiabilidad y validez de los resultados presentados en los estudios incluidos en la revisión.

3.7 Factibilidad y Viabilidad de la Investigación

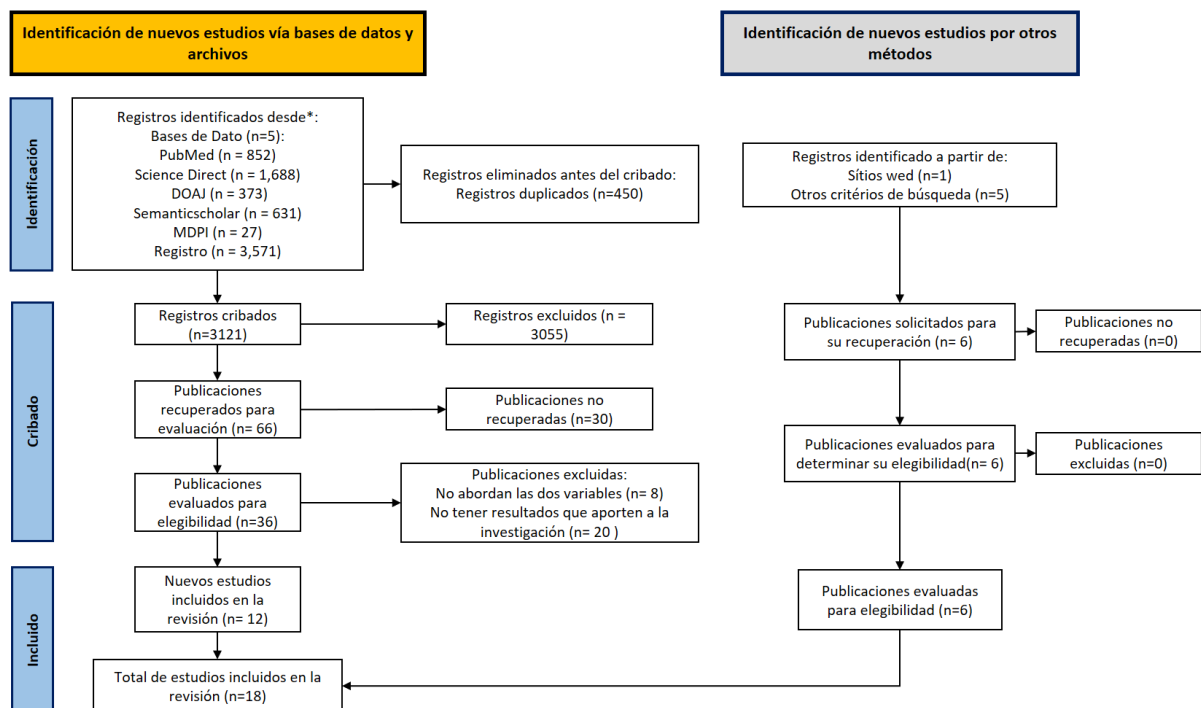
La viabilidad del presente informe se basa en los siguientes aspectos clave:

Primero, es esencial contar con acceso a diversas fuentes de información para el éxito de la revisión. Esto incluye la disponibilidad de revistas científicas, bases de datos en línea y bibliotecas académicas que contengan artículos y libros pertinentes sobre el tema de las vacunas de ARNm. Garantizar el acceso legal y ético a estos recursos es un aspecto crucial para llevar a cabo la investigación de manera adecuada.

En segundo lugar, la identificación y recopilación de literatura científica relevante es fundamental para una revisión sistemática exhaustiva. Es necesario evaluar la disponibilidad de una cantidad suficiente de estudios científicos que aborden el tema de investigación, asegurando así que se pueda realizar un análisis completo y bien fundamentado. Esto implica asegurar que existan suficientes fuentes disponibles para respaldar los hallazgos de la revisión.

Además, la capacidad de evaluar y analizar críticamente la literatura científica recopilada es vital. Es imprescindible disponer del tiempo y las habilidades técnicas necesarias para revisar de manera crítica los estudios, identificar patrones, tendencias, conclusiones relevantes, y sintetizar la información de forma coherente y objetiva. Estas habilidades, desarrolladas durante la formación en investigación a nivel de pregrado, son esenciales para llevar a cabo un análisis riguroso y significativo.

Ilustración 6: Diagrama de flujo proceso de identificación de estudios



Elaborado por: Rivera & Mero (2024)

CAPITULO 4: DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1 Plan de análisis de los resultados

Los datos obtenidos de los estudios incluidos se registrarán sistemáticamente en una tabla de datos. Para el análisis de los resultados, se realizará mediante una síntesis narrativa y detallada de los hallazgos encontrados, destacando las vacunas de ARNm que están desarrolladas para la prevención de enfermedades infecciosas. Además, se explorará la heterogeneidad entre los estudios y se considerará la realización de análisis de subgrupos al existir diferencias significativas entre los resultados incluidos. Por otra parte, se detallará las plataformas que están actualmente disponibles para combatir a las enfermedades infecciosas y se valorará la eficacia de las vacunas de ARNm. Finalmente, se discutirá las implicaciones clínicas y epidemiológicas de los hallazgos y se señalarán las limitaciones del estudio.

4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS

Tabla (01): estudios incluidos en la revisión.

Autores	Título	Resultado
(Kozak & Hu, 2023)	The Integrated Consideration of Vaccine Platforms, Adjuvants, and Delivery Routes for Successful Vaccine Development	Las plataformas de vacunas son: vacunas atenuadas, vacunas inactivas, vacunas toxoides, vacunas de subunidades, vacunas de partículas similares a virus, vacunas basadas en vectores virales y vacunas de ácidos nucleicos (que incluye vacunas ADN y ARNm)
(Ghattas y otros, 2021)	Vaccine Technologies and Platforms for Infectious Diseases: Current	Los tipos de vacunas descritos son: vacunas de virus atenuados, vacunas Inactivadas, vacunas de partículas similares a virus (VLP), vacunas de péptidos sintéticos,

	Progress, Challenges, and Opportunities	vacunas de toxoides, vacunas de polisacáridos y polisacáridos conjugados, vacunas de vectores bacterianos y virales, y vacunas de ADN y ARN
(Li y otros, 2023)	Current progress in the development of prophylactic and therapeutic vaccines	Las plataformas descritas son: vacunas vivas atenuadas, vacunas inactivadas, vacunas de polisacáridos y polisacáridos conjugados, vacunas recombinantes de subunidades, vacunas de partículas similares a virus (VLPs) y nanopartículas, vacunas basadas en vectores virales, vacunas peptídicas, vacunas de ADN y ARNm
(Matić & Šantak, 2022)	Current view on novel vaccine technologies to combat human infectious diseases	La revisión sistemática describe las siguientes plataformas de vacunas: vacunas vivas atenuadas, vacunas inactivadas, vacunas de polisacáridos, vacunas conjugadas de polisacáridos y proteínas, vacunas de proteínas recombinantes, vacunas de péptidos sintéticos, vacunas de ADN y ARN, vacunas de vectores virales y vacuna de nanopartículas.
(Tsakiri y otros, 2021)	Innovative vaccine platforms against infectious diseases: Under the scope of the COVID-19 pandemic	Según la revisión sistemática, los tipos de vacunas son: vacunas de virus vivos atenuados, vacunas inactivadas, vacunas con subunidades, vacunas de ADN y ARN, vacunas con partículas

		similares a virus (VLP), vacunas con vectores virales.
(OMS, 2022)	Vaccine- Preventable Diseases (including pipeline vaccines)	El Comité Asesor de Desarrollo de Productos para Vacunas (PDVAC) de la OMS mencionan los patógenos para los que se encuentran vacunas disponibles, entre los cuales se presentan 25 enfermedades infecciosas que corresponden a la cólera, dengue, COVID-19, difteria, hepatitis, virus del papiloma humano, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, influenza, encefalitis japonesa, malaria, sarampión, paperas, meningitis meningocócica, tos ferina, enfermedad neumocócica, rabia, poliomielitis, rubeola, rotavirus, tetanos, encefalitis transmitida por garrapatas, tifoidea, tuberculosis, varicela y fiebre amarilla. También menciona cuales son los patógenos prioritarios en los que se trata de obtener una vacuna, donde se encuentran 16 vacunas en desarrollo estas enfermedades incluyen, chikunguña, estreptococo del grupo A y B, escherichia coli, VIH-1, virus del herpes simple, malaria, enfermedad por salmonela no tifoidea, vacunas mejoradas contra la gripe, neisseria gonorrhoeae, fiebre paratifoidea, norovirus, enfermedad

(Qin y otros, 2022)	mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases	<p>esquitosomiasis, virus respiratorio sincitial, shigella y tuberculosis.</p> <p>Los fármacos basados en ARNm han dado lugar a numerosos tratamientos en diferentes enfermedades infecciosas. En particular, la vacuna de ARNm ha demostrado una gran ventaja en la prevención de la infección por SARS-CoV-2, abriendo la posibilidad de prevenir enfermedades intratables. Por otra parte, las vacunas son de vital importancia para combatir enfermedades infecciosas. Se ha demostrado que enfermedades provocados por el virus del SARS-CoV-2, la influenza, la rabia, VIH, Virus respiratorio sincitial, herpes simple, rabia y el citomegalovirus mostraron buenos resultados clínicos, por otra parte, hay otras vacunas en desarrollo enfocadas en el tratamiento del virus de papiloma humano, malaria, Virus de Epstein-Barr, tuberculosis, Virus del Zika, virus de hepatitis B, rotavirus y Virus Nipah. Es importante reconocer que la respuesta inmunológica varía entre cada patógeno, por ello tenemos el ejemplo del virus de chikungunya donde no se ha demostrado</p>
---------------------	--	--

		resultados concluyentes sobre el uso de la vacuna de ARNm
(Zhang y otros, 2023)	mRNA vaccines in disease prevention and treatment	Hasta la fecha, se han realizado diversos ensayos preclínicos y clínicos manejando vacunas de ARNm para inducir inmunidad antiviral en múltiples enfermedades infecciosas, estas incluyen el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, el virus de la influenza, el virus del Zika, el virus de la inmunodeficiencia humana, el citomegalovirus, el virus respiratorio sincitial, el virus de la varicela-zóster y el virus de la rabia.
(Pinte y otros, 2024)	Autoimmunity, a relevant exclusion criterion in the development of mRNA-based compounds: A systematic review of clinical trials registries	Las diferentes patologías a las que se propone el uso de vacunas de ARNm, se encuentran en primer lugar las enfermedades infecciosas donde covid-19 representa la mayoría de estudios, seguido de cáncer y luego otras enfermedades infecciosas a parte del covid-19 que engloban a la influenza, virus sincitial respiratorio, citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana, herpes, metaneumovirus, tuberculosis, zika, parainfluenza, malaria, virus Epstein-Barr, viruela del mono, norovirus, chikungunya, virus Nipah, viruela, enfermedad de Lyme, hepatitis B crónica, virus chikungunya, rabia.

(Lokras y otros, 2024)	Advances in the design and delivery of RNA vaccines for infectious diseases	Además de las vacunas basadas en ARN aprobadas contra COVID-19 y VSR, varias compañías farmacéuticas tienen varias vacunas de ARN para enfermedades infecciosas en ensayos clínicos, la mayoría para objetivos virales, <i>por ejemplo</i> , SARS-CoV-2, virus de la influenza, VSR, virus del papiloma humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la rabia y virus Zika, por otra parte se establece el interés en cuanto al desarrollo de vacunas de ARNm en bacterias como <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Streptococcus</i> del grupo B, <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , hongos y protozoarios que causan enfermedades significativas.
(Graña y otros, 2022)	Efficacy and safety of COVID-19 vaccines	Metaanálisis de 41 estudios controlados aleatorizados (ECA) que evalúa la eficacia de 12 vacunas, agrupadas en 4 tipos de plataformas (ARNm, vector viral, virus inactivo y de subunidades proteicas) contra la covid-19 en una población total de 433.838 personas con un rango de edad de 3-100 años, de los cuales, el 54% eran varones y la edad media osciló entre 14-61 años; además, 2

ECA incluyeron participantes inmunodeprimidos y ninguno incluyo embarazadas.

Concluye que la mayoría de las vacunas son eficaces y seguras, entre las cuales, destacan la vacunas ARNm por su alta eficacia.

La vacuna ARNm Pfizer (BNT262b2) tuvo una eficacia del 97,8% en casos de covid 19 sintomático y 95,7% en casos de enfermedad grave o crítica

Mientras que la vacuna ARNm de Moderna (mRNA-1273) tuvo una eficacia del 93,2% en casos sintomáticos y 98,2% en casos de enfermedad grave o crítica.

Los eventos adversos fueron muy escasos, sin embargo, la mayoría de estos estudios solo tuvo un seguimiento <6meses.

(Soheili y otros, 2023)	The efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines around the world: a mini-review and meta-analysis	Metaanálisis de 20 estudios que evaluaron la eficacia y efectividad de vacunas contra la COVID-19, incluyendo AstraZeneca, Pfizer, Moderna, Bharat y Johnson & Johnson, con datos de noviembre de 2020 a abril de 2022. Participaron 1.246.266 personas mayores de 12 años, vacunadas con al menos una dosis. La efectividad promedio tras la primera dosis fue del 71% (IC 95%: 65-78%) y del 91% (IC 95%: 88-94%)
-------------------------	---	---

tras la segunda dosis, siendo las vacunas de ARNm las más efectivas. Pfizer mostró una eficacia del 84% tras la primera dosis y 93% tras la segunda, mientras que su efectividad fue del 67% y 90% tras la primera y segunda dosis, respectivamente. Moderna lideró con la mayor efectividad tras ambas dosis (93%). Contra variantes, Pfizer demostró una eficacia destacada frente a Alfa (84% primera dosis y 77% segunda) y una efectividad sobresaliente contra Beta (96% tras la segunda dosis). Los riesgos de infección tras vacunación fueron menores con vacunas como Moderna (19%) y Pfizer (28%). Los resultados refuerzan la importancia de completar las dos dosis para maximizar la protección, con las vacunas ARNm mostrando los mejores desempeños tanto en eficacia como en efectividad.

(Feikin y otros, 2022)	Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression	of	Metaanálisis de 18 estudios que evalúa la duración de la efectividad de las vacunas contra la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19, incluyendo un total de 78 evaluaciones específicas de eficacia de vacunas (Pfizer-BioNTech, Moderna, Janssen y AstraZeneca) en diversas
------------------------	---	----	--

poblaciones. Los estudios abarcaron un rango de edad desde 12 años en adelante, con un enfoque particular en adultos mayores. Los resultados indican que la efectividad de las vacunas disminuye significativamente con el tiempo; en promedio, la eficacia contra la infección por SARS-CoV-2 disminuyó en 21 puntos porcentuales entre el primer y el sexto mes post-vacunación, y la efectividad contra la enfermedad sintomática se redujo en 25 a 32 puntos porcentuales en el mismo período. Sin embargo, la efectividad contra la enfermedad grave se mantuvo alta, con una disminución promedio de solo 9 a 10 puntos porcentuales, permaneciendo por encima del 70% en la mayoría de los casos. Este análisis también reveló que la efectividad de las vacunas se vio afectada por la circulación de variantes, especialmente la variante Delta, y que el riesgo de infecciones de ruptura aumentó con el tiempo desde la vacunación. Los eventos adversos fueron escasos y generalmente leves, lo que sugiere que las vacunas continúan siendo seguras a largo plazo. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar dosis de

refuerzo para mantener la protección, especialmente en poblaciones vulnerables.

(Santimano y otros, 2024)	Efficacy and Clinical Outcomes of mRNA COVID-19 Vaccine in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis	Análisis de 11 estudios observacionales (prospectivos, retrospectivos y transversales) que incluyó 46.264 embarazadas con un rango de edad de 32,2 años que fueron vacunadas con al menos una vacuna ARNm contra covid-19 (Pfizer o Moderna), de las cuales, el 98,7% recibieron la vacuna de Pfizer.
---------------------------	---	---

Y aunque no presenta cifras directas de eficacia, sus datos indirectos sugieren que las vacunas ARNm son eficaces en embarazadas debido a la reducción de complicaciones.

El peso promedio al nacer fue de 3,452g, las tasas de nacimientos prematuros fueron del 3,68% (vs 19% en embarazadas infectadas no vacunadas), las de mortinatos fue de 0,03% (vs 0,9%-2% en embarazadas infectadas no vacunadas) y las tasas de admisiones neonatales en UCI fue 2,36% menos que las tasas reportadas en neonatos de madres infectadas.

Las tasas de complicaciones graves, como hipertensión gestacional y parto prematuro, fueron similares o menores que las

esperadas en embarazadas no infectadas.

Los efectos adversos locales más comunes fueron dolor en el sitio de inyección (32%), hinchazón (5%), y enrojecimiento (1%); y los efectos sistémicos incluyeron fatiga (25%), dolor de cabeza (19%) y fiebre (11%); efectos que se mantienen dentro del rango normal de incidencia en mujeres no embarazadas.

(Li y otros, 2022)	Efficacy, immunogenicity and safety of COVID-19 vaccines in older adults: a systematic review and meta-analysis	Metaanálisis de 32 estudios controlados aleatorizados (ECA) que evalúa la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas contra la COVID-19 en adultos mayores, con un enfoque en personas de 55 años o más. La población total abarcó a 28,152 vacunados y 25,268 en grupos de control, destacando que la eficacia general de las vacunas fue del 79.49%, con una protección notable del 87.01% contra enfermedades graves. Entre los cuatro tipos de vacunas, las vacunas de ARNm informaron la eficacia más alta (90,72 %), seguidas de las vacunas de subunidades (72,73 %). Las vacunas de vector de adenovirus (68,37 %) y las vacunas de virus inactivados (66,23 %) mostraron una eficacia combinada similar e inferior. En cuanto a la seguridad, se observó
--------------------	---	---

un aumento en la incidencia de eventos adversos (EA) en los vacunados, con un riesgo relativo de 1.59, siendo los efectos adversos más comunes dolor en el sitio de inyección, fiebre y fatiga. Aunque la mayoría de los eventos adversos fueron leves, se destacó que los adultos mayores, especialmente aquellos de 65 años o más, presentaron una mayor probabilidad de experimentar EA. El análisis concluye que las vacunas son generalmente eficaces y seguras para la población mayor, pero se requiere un seguimiento a largo plazo para evaluar la duración de la inmunidad y la aparición de efectos adversos graves.

(Sadeghi y otros, 2022)	Immunologic response, Efficacy, and Safety of Vaccines against COVID-19 Infection in Healthy and immunosuppressed Children and Adolescents Aged 2 – 21 years old: A Systematic Review and Meta-analysis	Metaanálisis de 22 estudios que evalúan la eficacia y seguridad de diversas vacunas contra COVID-19 en niños y adolescentes de 2 a 21 años, con un total de 50,148 participantes. Entre las vacunas analizadas, se incluyen las de ARNm (Pfizer-BNT162b2 y Moderna-mRNA-1273), así como vacunas inactivadas y de vectores virales. Los resultados muestran que las vacunas de ARNm tienen una eficacia notablemente alta, con la vacuna Pfizer reportando una eficacia del
-------------------------	---	--

100% en la prevención de COVID-19 sintomático en adolescentes de 12 a 15 años y del 90.7% en niños de 5 a 11 años. Por su parte, la vacuna Moderna mostró una eficacia del 93.3% en adolescentes de 12 a 17 años. En comparación, las vacunas inactivadas, como CoronaVac, presentaron una eficacia del 65.5% en la prevención de infecciones. Los eventos adversos fueron generalmente leves y transitorios, siendo los más comunes el dolor en el sitio de inyección, fatiga y fiebre. Sin embargo, se reportaron casos raros de miocarditis y pericarditis, especialmente en varones adolescentes tras la vacunación con ARNm. En conclusión, las vacunas de ARNm no solo son altamente eficaces, sino que también presentan un perfil de seguridad aceptable, lo que las convierte en una opción preferente para la inmunización de la población pediátrica contra COVID-19.

(Lee y otros, 2022)	y Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis	Metaanálisis de 82 estudios que evalúa la eficacia de las vacunas contra la COVID-19 en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo a los que tienen cáncer, enfermedades autoinmunitarias y receptores de trasplantes de órganos, con un total
---------------------	---	--

de 12,000 participantes. De estos, el 32% eran receptores de trasplantes, el 26% tenían cáncer hematológico, el 22% cáncer sólido y el 21% padecían enfermedades autoinmunitarias. Los resultados muestran que las vacunas de ARNm, específicamente Pfizer (BNT162b2) y Moderna (mRNA-1273), presentan tasas de seroconversión significativamente más altas en comparación con las vacunas de vector viral y virus inactivado. Tras la primera dosis, la tasa de seroconversión en receptores de trasplantes fue de solo 6% (RR 0.06), mientras que en pacientes con cáncer hematológico fue del 40% (RR 0.40). Después de la segunda dosis, la seroconversión aumentó a 39% en trasplantados (RR 0.39) y a 63% en pacientes con cáncer hematológico (RR 0.63). En contraste, los pacientes con VIH mostraron una seroconversión comparable a la de los controles sanos (RR 1.00). Los eventos adversos fueron escasos y similares a los observados en la población general, aunque la mayoría de los estudios tuvieron un seguimiento menor a seis meses. Estos hallazgos subrayan la importancia de la

		vacunación en pacientes inmunodeprimidos, destacando la necesidad de dosis adicionales para mejorar la respuesta inmune, especialmente en receptores de trasplantes.
(Shaw y otros, 2024)	Inmunogenicidad humoral de la vacuna contra el virus sincitial respiratorio mRNA-1345 en adultos mayores	En este ensayo de fase 2/3 donde participaron 1922 personas, seleccionadas al azar y en su mayoría, adultos mayores. La vacuna de ARNm-1345 demostró buena respuesta inmunológica con tasas de seroconversión en los grupos de ARNm-1345 fueron del 74,2% y 56,5% para RSV-A y RSV-B, respectivamente.

4.2.1 Resultados del objetivo específico 1

Describir las plataformas actuales en vacunas

Las plataformas actuales de vacunas, incluye vacunas tradicionales como las vacunas atenuadas, inactivas, toxoides y de polisacáridos; y vacunas con nuevos métodos, representando las nuevas tendencias, como vacunas recombinantes, de partículas similares a virus (VLP), péptidos sintéticos, vacunas basadas en vectores virales y las más recientes, vacunas de ácidos nucleicos. Por un lado, las vacunas vivas atenuadas se caracterizan por imitar de forma efectiva una infección natural, como cualquier otra, induciendo una respuesta inmune robusta y con una duración larga con tan solo una dosis; no obstante, también presentan el riesgo de reversión del agente a sus formas virulentas o infectantes, aspecto que las convierte en vacunas inseguras para personas inmunocomprometidas, además, sus requerimientos estrictos de almacenamiento en frío limitan su distribución en países con escasos recursos ((Kozak & Hu, 2023); (Ghattas y otros, 2021)).

Por el contrario, las vacunas inactivas, al eliminar la capacidad replicativa del patógeno, presentan mayor seguridad en comparación con las vacunas atenuadas; sin embargo, inducen respuestas inmunitarias que son predominantemente humorales con poca inmunidad celular, por lo que, a menudo, requieren el uso de adyuvantes para potenciar su eficacia. Y aunque sean más estables y fáciles de fabricar respecto a las anteriores, su limitada capacidad para inducir la inmunidad celular puede representar una desventaja frente a ciertos patógenos ((Li y otros, 2023); (Matić & Šantak, 2022)).

Las vacunas de subunidades, al igual que las vacunas de partículas similares a virus (VLP) representan nuevos enfoques basados en la selectiva presentación de antígenos; las de subunidades, son bastante seguras, lo que las convierte en una opción segura para personas inmunodeprimidas o inmunocomprometidas, pero al igual que las vacunas inactivas, requieren adyuvantes para compensar su baja inmunogenicidad. Y en cuanto a las VLP, están hechas con fragmentos que imitan la estructura del virus sin incluir su material genético, induciendo respuestas inmunitarias seguras y robustas.; no obstante, su producción es costosa y compleja, por lo que su disponibilidad se ve limitada (Tsakiri y otros, 2021). Las vacunas basadas en vectores virales ofrecen una estrategia innovadora al utilizar virus genéticamente modificados para transportar antígenos. Su capacidad para inducir tanto inmunidad humoral como celular las hace especialmente útiles contra infecciones complejas. Sin embargo, enfrentan desafíos como la preexistencia de inmunidad al vector y riesgos potenciales de reacciones adversas. Ejemplos exitosos incluyen las vacunas contra el ébola y algunas para COVID-19 ((Kozak & Hu, 2023); (Li y otros, 2023);

Las vacunas basadas en vectores virales, al usar virus que son modificados genéticamente para transportar antígenos, representan una estrategia innovadora. Además, su capacidad de inducir tanto inmunidad humoral como celular las hace especialmente útiles en infecciones complejas, pese a aquello, pueden encontrarse con desafíos como la preexistencia de inmunidad al virus vector y sus potenciales riesgos de inducir reacciones adversas, algunos ejemplos son las vacunas contra el ébola y algunas para la covid-19 ((Kozak & Hu, 2023); (Li y otros, 2023).

En este contexto, las vacunas a base de ácidos nucleicos (ADN y ARN) surgen como una revolución tecnológica, destacando principalmente las de ARNm, ya que, a

diferencia de las de ADN, no requieren una transcripción previa y se traducen directamente en proteínas antigénicas. Esto no solo acelera la inducción de una respuesta inmunitaria, sino que también disminuye los riesgos asociados a la integración de ADN; además, su diseño modular permite rápidas adaptaciones respecto a variantes nuevas o emergentes de un agente en cuestión, como se demostró en la pandemia ocasionada por la covid-19. Asimismo, su capacidad para inducir inmunidad humoral y celular brinda una protección integral ((Ghattas y otros, 2021); (Tsakiri y otros, 2021)).

Entre las ventajas de las vacunas ARN, destacan su rápida producción, escalabilidad y alta eficacia; su no composición con componentes infecciosos minimiza los riesgos y su biodegradabilidad reduce efectos no deseados. No obstante, entre sus limitaciones, como su sensibilidad a altas temperaturas, dificulta la logística a regiones con limitada infraestructura; además, aunque raras, se han reportado efectos adversos, tales como miocarditis y reacciones alérgicas, sumado a eso, la complejidad de las nanopartículas utilizadas como transporte siguen siendo áreas de mejora ((Li y otros, 2023); (Matić & Šantak, 2022)).

4.2.2 Resultados del objetivo específico 2

Determinar las enfermedades infecciosas susceptibles a prevención por inmunización

Al determinar cuáles son las enfermedades infecciosas susceptibles a la prevención por inmunización se encontró un total de 25 patógenos que ya tienen una vacuna y se mencionan otros patógenos de gran interés hacia los cuales se están enfocando los recursos con la finalidad de ampliar el arsenal de vacunas disponibles, donde encontramos que hay 16 enfermedades entre las cuales se encuentran chikunguña, estreptococo del grupo A y B, escherichia coli, VIH-1, virus del herpes simple, malaria, enfermedad por salmonela no tifoidea, vacunas mejoradas contra la gripe, entre otros (OMS, 2022). Esto demuestra el especial una gran cantidad de enfermedades infecciosas que se pueden combatir con el uso de vacunas.

En la tabla se aprecian estudios que demuestran el amplio beneficio que se puede obtener con el uso de las vacunas de ARNm en la prevención de enfermedades

infecciosas. Estas publicaciones abordan como el emplear este tipo de tecnología se puede obtener la prevención de una gran variedad de enfermedades infecciosas. El covid-19 mostro alta susceptibilidad al uso de esta tecnología y ha permitido realizar nuevas investigaciones dirigidas hacia otras infecciones ya sean bacterianas, virales o parasitarias. Este análisis se enfoca en las enfermedades infecciosas susceptibles a la inmunización por medio de vacunas de ARNm.

Al examinar los resultados presentados en los estudios seleccionados, se encuentra que hay una variedad de enfermedades infecciosas que presentan susceptibilidad a ser prevenidas con el uso de vacunas de ARNm, según (Lokras y otros, 2024) entre las que más destaca son las vacunas aprobadas y empleadas en la infección por el virus de SARS-CoV-2, por su gran éxito ofrecieron una alta protección contra la enfermedad grave. Otra de las vacunas con excelentes resultados es la aplicada como dosis única dirigida a la prevención del virus sincitial respiratorio.

En el artículo publicado por (Qin y otros, 2022) destacan los resultados satisfactorios mostrados en las vacunas aplicadas en SARS-CoV-2, además describen hacia que enfermedades infecciosas se están desarrollando vacunas de ARNm, entre las que se señalan con buenos resultados en ensayos clínicos a parte de las enfocadas a SARS-CoV-2, mencionan con buenos resultados preliminares a las vacunas administradas hacia la influenza, la rabia, VIH, Virus respiratorio sincitial, herpes simple, rabia y el citomegalovirus. Es importante destacar que la respuesta inmunológica varía entre cada patógeno, por ello tenemos el ejemplo del virus de chikungunya y dos de las tres vacunas empleadas en VIH, no tenían resultados clínicos hasta la fecha de su publicación.

La aplicación de vacunas de ARNm ha demostrado ser una alternativa a las vacunas convencionales y tradicionales, a parte de las vacunas que se mencionan en estudios previos, en el artículo publicado por (Zhang y otros, 2023) incluyen el virus de la varicela zoster y el virus de la rabia. Por consiguiente, el artículo redactado por (Pinte y otros, 2024) indica otras patologías a las cuales se propone el manejo con compuestos basados en ARNm como la viruela, hepatitis B crónica, norovirus, viruela del mono, Virus de Epstein-Barr, Malaria, Metaneumovirus y virus del herpes, enfermedad de Lyme, y hepatitis B crónica. Además el artículo publicado por (Lokras y otros, 2024) describen los enfoques dirigidos a bacterias que incluyen: *Listeria*

monocytogenes, *Yersinia pestis*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus* del grupo B, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, hongos y protozoarios que causan enfermedades significativas.

4.2.3 Resultados del objetivo específico 3

Demostrar la eficacia de las vacunas de ARNm aplicadas a las enfermedades infecciosas

En general, las vacunas ARNm demostraron una eficacia elevada, según (Graña y otros, 2022) Pfizer mostró una eficacia de 97,8% en la enfermedad sintomática de covid 19 y del 95.7% para las formas graves de la misma; por otra parte, Moderna presentó una eficacia del 93.2% y 98.2%, respectivamente. Además, (Soheili y otros, 2023) señalaron que estas vacunas ARNm superaron a las otras, alcanzando un 91% de efectividad tras 2 dosis. Este nivel de eficacia evidencia la relevancia que tuvo este tipo de vacuna para el control de la pandemia ocasionada por la covid 19, destacándose como las más robustas o efectivas frente a variantes y enfermedad grave.

En adultos mayores, estas vacunas presentaron una protección predominantemente fuerte contra las formas graves de la enfermedad, mostrando una eficacia del 90.72% (Feikin y otros, 2022). Y aunque hubo un aumento en la incidencia de efectos secundarios menores, tales como fiebre o fatiga, la seguridad en general se mantuvo adecuada. En mujeres embarazadas (Santimano y otros, 2024) señalaron reducciones significativas en complicaciones neonatales y obstétricas en comparación con mujeres embarazadas no vacunadas e infectadas, insinuando beneficios indirectos en esta población

Aunque estas vacunas están asociadas con efectos secundarios leves, tales como dolor en el sitio de la inyección, fiebre y fatiga (Sadeghi y otros, 2022), la incidencia de efectos adversos graves es poco frecuente o rara. En niños y adolescentes, aunque los beneficios de la vacunación superan los riesgos, se aislaron casos de pericarditis y miocarditis que requieren monitoreo. Y en adultos mayores e inmunodeprimidos, los efectos adversos siguen siendo infrecuentes, hecho que

respalda el uso de estas vacunas incluso en estos grupos vulnerables (Li y otros, 2022).

La disminución de la eficacia conforme pasa el tiempo es una preocupación, (Feikin y otros, 2022), notaron una caída promedio de 21 puntos porcentuales contra la infección entre el primer y sexto mes posteriores a la vacunación, aunque la protección contra las formas grave se mantuvo elevada (>70%). Este hecho refuerza la necesidad de administrar dosis de refuerzo para mantener la inmunidad, especialmente en el contexto de variantes como Ómicron y Delta.

En inmunocomprometidos, las tasas de seroconversión o de inmunogenicidad fueron menores en comparación con el resto después de una dosis inicial, sobre todo en receptores de trasplantes (Lee y otros, 2022). No obstante, la 2da dosis mejoró notablemente la respuesta inmunitaria. Estos resultados destacan la importancia de implementar estrategias de vacunación personalizadas, incluyendo refuerzos y monitoreo continuo de la respuesta inmune

Las poblaciones vulnerables a la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS), se ha demostrado que, a partir de la inoculación con un compuesto a base de ARNm para el VRS, fue eficaz para inducir un incremento en los títulos de anticuerpos en un corto periodo de tiempo (Shaw y otros, 2024). Estos resultados apoyan el hecho de la alta eficacia mostrada por parte de las vacunas de ARNm en la prevención de enfermedades infecciosas.

CAPITULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Para fines de esta revisión sistemática abordamos las tendencias en vacunas de ARNm en la prevención primaria de enfermedades infecciosas, donde el punto de partida para realizar esta investigación es el éxito de la vacuna de ARNm aprobada para COVID-19, esto llevo a la creación de otras vacunas con el interés de prevenir otras enfermedades infecciosas. Se conocen diferentes plataformas con vigencia actualizada las cuales presenta una eficacia y seguridad variada según el tipo de agente a inocular. Así encontramos las vacunas de ARNm que son de gran interés por acelerar la respuesta inmunitaria y reducir el riesgo asociado a la integración genética por ellos los autores (Ghattas y otros, 2021); (Tsakiri y otros, 2021)) tienen similares conclusiones con (Xu y otros, 2020), donde ellos concluyen que las vacunas de ARNm son una plataforma muy poderosa y versátil, que ayuda a enfrentar y controlar enfermedades emergentes y reemergentes con la capacidad de estimular una respuesta autoinmune.

Los hallazgos encontrados también indican que hay una variedad de enfermedades susceptibles a las vacunas como lo describe (OMS, 2022) donde se mencionan 25, de las cuales no se incluyó la plataforma que usa cada vacuna, por otra parte, es de especial interés para fines de esta investigación cuales de esas vacunas son a base de la plataforma de ARNm y se encuentro para (Beirigo y otros, 2023) los estudios demuestran que se pueden controlar 19 enfermedades infecciosas diferentes, para (Pinte y otros, 2024); (Lokras y otros, 2024) mencionan 20 enfermedades infecciosas, donde la mayoría de estas vacunas son dirigidas hacia la prevención de virus, al mismo tiempo en el artículo publicado por (Lokras y otros, 2024) al igual que (OMS, 2022) establecen el especial interés que se mantiene en cuanto al desarrollo de nuevas vacunas para prevenir bacterias, hongos y protozoarios que de momento no tienen una vacuna.

Al demostrar la eficacia de estas tecnologías, se encontró que la misma se puede comprobar mediante la pandemia de COVID-19, donde se presentan las vacunas desarrolladas por Pfizer y Moderna las cuales mostraron una eficacia del 91%

tras la aplicación de 2 dosis (Soheili y otros, 2023). De manera similar en el estudio publicado por (Hu, 2024) concluyeron que tanto la inmunización parcial como completa de la vacuna de ARNm BNT162b2 brindan beneficios en la reducción de las tasas de infección protegiendo contra la enfermedad grave. Es de especial relevancia la eficacia de estas vacunas con el tiempo, donde (Feikin y otros, 2022) observaron una disminución de la eficacia a los 6 meses de haber realizado una vacunación completa, con este resultado, reforzamos la idea de la necesidad de dosis de refuerzo, teniendo presente el contexto de sus variantes.

Una importante limitación que encontramos al desarrollar este artículo, es el hecho de solo obtener las vacunas de ARNm dirigidas a COVID-19 como aprobadas, cabe mencionar que en el artículo publicado por (Lokras y otros, 2024) indica que una vacuna de ARNm dirigida a la prevención del VRS se encuentra aprobada, pero al realizar la respectiva búsqueda y dado que su aprobación es reciente, no se logra describir su eficacia en la aplicación a la población, pero sus ensayos al igual que diferentes vacunas de ARNm dirigidas a enfermedades infecciosas que se encuentran en estudios, muestra sus resultados promotores al generar buena respuesta inmunitaria. Actualmente dado que las vacunas de ARNm codifican proteínas, los nuevos enfoques que se mantienen están dirigidos no solo a la prevención de enfermedades infecciosas, también se plantea la idea de usar esta tecnología en el cáncer, enfermedades autoinmunes y genéticas, lo cual brinda un amplio campo de investigación con la finalidad de brindar tratamientos especializados.

Compartimos la idea donde las vacunas de ARNm representan una tecnología prometedora en la prevención de enfermedades infecciosas y que se continúe investigando con la finalidad de obtener vacunas aprobadas, seguras y eficaces

CAPITULO 6: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

Las plataformas actuales de vacunas comprenden a las vacunas atenuadas, vacunas inactivas, vacunas toxoides, vacunas recombinantes, vacunas de partículas similares a virus, vacunas de polisacáridos y polisacáridos conjugados, vacunas de péptidos sintéticos, vacunas basadas en vectores virales y las vacunas de ácidos nucleicos.

Las nuevas tendencias se enfocan principalmente en las vacunas basadas en vectores virales, vacunas de partículas similares a virus, y las más reciente vacunas de ácidos nucleicos, que incluye las de ADN y principalmente, las de ARNm

Entre todas estas, las vacunas ARNm destacan entre las demás plataformas de vacunas por su capacidad para inducir una respuesta inmunitaria robusta y por su rápida adaptabilidad a nuevos patógenos o variantes, convirtiéndolas en una opción innovadora y prometedora.

Las enfermedades infecciosas que son susceptibles a la prevención por inmunización son más de 19, en las cuales los ensayos preclínicos mostraron resultados prometedores en sus diferentes fases, esto influirá mucho en la salud pública de cada región, debido a que el concluir estos diferentes estudios permitirá ampliar los esquemas de vacunación de cada país.

Las vacunas ARNm han demostrado tener mayor eficacia y seguridad en comparación que el resto de las vacunas para la prevención de una enfermedad infecciosa como la covid-19, incluso en grupos especiales como niños, embarazadas, adultos mayores e inmunodeprimidos

6.2 Recomendaciones

Es importante entender cómo interviene el uso de las vacunas de ARNm en el desarrollo de una respuesta inmunológica, además de que se debe seguir realizando estudios para conocer cuánto dura la protección de la vacuna y evaluar la necesidad de dosis de refuerzos, especialmente en la población que representa a los niños, los adultos mayores y personas inmunocomprometidas.

Se alienta al personal médico a difundir la importancia de que las personas se encuentren inmunizadas, especialmente, comunicar el perfil de seguridad que representa el uso de vacunas basadas en ARNm, sin menoscabar los posibles riesgos que pueden desarrollarse en los grupos de personas menos estudiadas con esta tecnología.

Se recomienda que una vez se consigan las nuevas vacunas dirigidas y aprobadas a inmunización de enfermedades infecciosas, garantizar el acceso de este producto, en especial a las regiones de bajas recursos y donde se encuentre más prevalente el agente infeccioso a prevenir.

Se recomienda a seguir realizando investigaciones en el desarrollo de vacunas de ARNm para la prevención de enfermedades infecciosas que actualmente no tienen cura y representan un gran problema de salud pública.

Es importante estar atentos a los avances creados en este campo de la medicina para permitir la inmunización colectiva, con la finalidad de prevenir las complicaciones que pueden representar el tener una enfermedad infecciosa que no permite tener en buen estado la salud del paciente volviéndose un gran desafío para el médico que trata la enfermedad.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Beirigo, E. d., Franco, P. I., do Carmo Neto, J. R., Guerra, R. O., de Assunção, T. F., de Sousa, I. d., Obata, M. M., Rodrigues, W. F., & Machad. (2023). RNA vaccines in infectious diseases: A systematic review. *Microbial pathogenesis*, 184. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106372>
- Benítez, S. (2020). Edward Jenner (Inglaterra 1749-1825). *Revista médica Clínica Las Condes*, 31, 377. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.07.001>
- Cáceres Bermejo, G. G. (2012). Un momento de reflexión acerca de las vacunas. *Sanidad militar*, 68(2), 109-114. <https://doi.org/10.4321/s1887-85712012000200009>
- CAV-AEP, C. A. (Marzo de 2023). *Historia de las inmunizaciones*. <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-47>
- Chandra, S., Wilson, J. C., Good, D., & Wei, M. Q. (2024). mRNA vaccines: a new era in vaccine development. *Oncology research*, 32(10), 1543-1564. <https://doi.org/10.32604/or.2024.043987>
- Feikin, D. R., Higdon, M. M., Abu-Raddad, L. J., Andrews, N., Araos, R., Goldberg, Y., Groome, M. J., Huppert, A., O'Brien, K. L., Smith, P. G., Wilder-Smith, A., Zeger, S., Deloria Knoll, M., & Patel, M. K. (2022). Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*, 399(10328), 924-944. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0)
- Ghattas, M., Dwivedi, G., Lavertu, M., & Alameh, M.-G. (2021). Vaccine technologies and platforms for infectious diseases: Current progress, challenges, and opportunities. *Vaccines*, 9(12), 1490. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121490>
- González, R. M. (2021). *El ARNm, el mensajero del genoma - El Blog de Genotipia*: <https://genotipia.com/arnm/>
- Graña, C., Ghosn, L., Evrenoglou, T., Jarde, A., Minozzi, S., Bergman, H., Buckley, B. S., Probyn, K., Villanueva, G., Henschke, N., Bonnet, H., Assi, R., Menon, S.,

- Marti, M., Devane, D., & Ma. (2022). Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *The Cochrane library*, 12, 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015477>
- Hidalgo, M. C. (31 de Julio de 2017). Vacunas de ARN: la más prometedora generación de vacunas. *Universidad Pablo de Olavide*. https://www.upo.es/cms1/export/sites/upo/moleqla/documentos/Numero26/De_stacado_1.pdf
- Hu, Y. H. (2024). Evaluation of vaccine effectiveness of mRNA COVID-19 vaccines in children: a systematic review and meta-analysis. *European Review*, 28, 2584–2592. https://doi.org/https://doi.org/10.26355/eurrev_202403_35764
- Kayser, V., & Ramzan, I. (2021). Vaccines and vaccination: history and emerging issues. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 17(12), 5255-5268. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1977057>
- Kozak, M., & Hu, J. (2023). The integrated consideration of vaccine platforms, adjuvants, and delivery routes for successful vaccine development. *Vaccines*, 11(3), 695. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030695>
- Kucuku, M. (2017). Regulatory system: Safety and efficacy of vaccines. *Journal of vaccines & vaccination*, 09(01). <https://doi.org/10.4172/2157-7560.1000380>
- Larochelle, M., Robert, M.-A., Hébert, J.-N., Liu, X., Matteau, D., Rodrigue, S., Tian, B., Jacques, P.-É., & Bachand, F. (2018). Common mechanism of transcription termination at coding and noncoding RNA genes in fission yeast. *Nature communications*, 0. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06546-x>
- Lee, A. R., Wong, S. Y., Chai, L. Y., Lee, S. C., Lee, M. X., Muthiah, M. D., Tay, S. H., Teo, C. B., Tan, B. K., Chan, Y. H., Sundar, R., & Soon, Y. Y. (2022). Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 376. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068632>
- Li, T., Qian, C., Gu, Y., Zhang, J., Li, S., & Xia, N. (2023). Current progress in the development of prophylactic and therapeutic vaccines. *Science China. Life sciences*, 66, 679-710. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2230-4>

- Li, Z., Liu, S., Li, F., Li, Y., Li, Y., Peng, P., Li, S., He, L., & Liu, T. (2022). Efficacy, immunogenicity and safety of COVID-19 vaccines in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.965971>
- Lokras, A. G., Bobak, T. R., Baghel, S. S., Sebastiani, F., & Foged, C. (2024). Advances in the design and delivery of RNA vaccines for infectious diseases. *Advanced drug delivery reviews*, 213, 115419. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115419>
- Maruggi, G., Zhang, C., Li, J., Ulmer, J. B., & Yu, D. (2019). mRNA as a transformative technology for vaccine development to control infectious diseases. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, 27, 757-772. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.01.020>
- Mathieu, E. R.-G.-O. (5 de Marzo de 2020). *Coronavirus pandemic (COVID-19)*. OurWorldInData.org.: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations#citation>
- Matić, Z., & Šantak, M. (2022). Current view on novel vaccine technologies to combat human infectious diseases. *Applied microbiology and biotechnology*, 106(1), 25-56. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11713-0>
- Ministerio de Salud Pública. (21 de Julio de 2023). *Gob.ec*. <https://www.salud.gob.ec/mas-de-3-3-millones-de-ninos-y-ninas-vacunados-contra-la-poliomielitis-sarampion-y-rubeola-en-ecuador/>
- Nitika, Wei, J., & Hui, A.-M. (2021). The development of mRNA vaccines for infectious diseases: Recent updates. *Infection and drug resistance*, 14, 5271-5285. <https://doi.org/https://doi.org/10.2147/IDR.S341694>
- OMS. (26 de Noviembre de 2020). *¿Cómo se desarrollan las vacunas?* Who.int: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>
- OMS. (18 de Junio de 2022). *Vaccine-Preventable Diseases (including pipeline vaccines)*. Who.int: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases>

- Pinte, L., Dima, A., Draghici, A., Caraghiulea, M., Zamfir-Gradinaru, I. A., & Baicus, C. (2024). Autoimmunity, a relevant exclusion criterion in the development of mRNA-based compounds: A systematic review of clinical trials registries. *23(12)*, 103670. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103670>
- Qin, S., Tang, X., Chen, Y., Chen, K., Fan, N., Xiao, W., Zheng, Q., Li, G., Teng, Y., Wu, M., & Song, X. (2022). mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, *7*, 166. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41392-022-01007-w>
- Rinaldi, I., Pratama, S., Wiyono, L., Tandaju, J. R., Wardhana, I. L., & Winston, K. (2022). Efficacy and safety profile of COVID-19 mRNA vaccine in patients with hematological malignancies: Systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.951215>
- Sadeghi, S., Kalantari, Y., Shokri, S., Fallahpour, M., Nafissi, N., Goodarzi, A., & Valizadeh, R. (2022). Immunologic response, Efficacy, and Safety of Vaccines against COVID-19 Infection in Healthy and immunosuppressed Children and Adolescents Aged 2 – 21 years old: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *153(105196)*, 105196. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105196>
- Santimano, A. J., Al-Zoubi, R. M., Al-Qudimat, A. R., Al Darwish, M. B., Ojha, L. K., Rejeb, M. A., Hamad, Y., Elrashid, M. A., Ruxshan, N. M., El Omri, A., Bawadi, H., Al-Asmakh, M. A., Yassin, A., & Abouma. (2024). Efficacy and clinical outcomes of mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Intervirology*, *67(1)*, 40-54. <https://doi.org/10.1159/000538135>
- Shaw, C. A., Essink, B., Harper, C., Mithani, R., Kapoor, A., Dhar, R., Wilson, L., Guo, R., Panozzo, C. A., Wilson, E., Simorellis, A. K., Reuter, C., Stoszek, S. K., Chen, G. L., & Das, R. (2024). Safety and immunogenicity of an mRNA-based RSV vaccine including a 12-month booster in a phase 1 clinical trial in healthy older adults. *The journal of infectious diseases*, *230(3)*, e647-e656. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae081>

- Silva, M., & Dinkova, T. (Septiembre de 2010). MECANISMOS DE REGULACIÓN TRADUCCIONAL MEDIADOS POR EL FACTOR DE INICIO 4E: LAS DOS CARAS DE LA MONEDA. *Revista de Educación Bioquímica*, 29(3), 82-91. Redalyc.org: <https://www.redalyc.org/pdf/490/49015072003.pdf>
- Soheili, M., Khateri, S., Moradpour, F., Mohammadzede, P., Zareie, M., Mortazavi, S. M., Manifar, S., Kohan, H. G., & Moradi, Y. (2023). The efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines around the world: a mini-review and meta-analysis. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00594-y>
- Tian, Y., Deng, Z., & Yang, P. (3 de Octubre de 2022). mRNA vaccines: A novel weapon to control infectious diseases. *Frontiers in microbiology*, 13. <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1008684>
- Tsakiri, M., Naziris, N., & Demetzos, C. (2021). Innovative vaccine platforms against infectious diseases: Under the scope of the COVID-19 pandemic. *International journal of pharmaceutics*, 610(121212), 121212. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121212>
- UNICEF. (30 de Enero de 2024). *Unicef.org*. Retrieved Mayo de 2024, from <https://www.unicef.org/es/inmunizacion>
- Vacuna. (2011). *Diccionario de cáncer del NCI*. Cancer.gov: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/vacuna>
- Vacunas. (7 de Marzo de 2022). Medlineplus.gov: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002024.htm>
- Watson, O. J., Barnsley, G., Toor, J., Hogan, A. B., Winskill, P., & Ghani, A. C. (2022). Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet infectious diseases*, 22, 1293-1302. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)
- Web de World Health Organization. (Enero de 2021). Los distintos tipos de vacunas que existen: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>

Xu, S., Yang, K., Li, R., & Zhang, L. (2020). mRNA vaccine era—mechanisms, drug platform and clinical prospection. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6582. <https://doi.org/10.3390/ijms21186582>

Zhang, G., Tang, T., Chen, Y., Huang, X., & Liang, T. (2023). mRNA vaccines in disease prevention and treatment. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(365). <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41392-023-01579-1>