

## Las formulaciones anti-COVID-19 con ácido ribonucleico mensajero en la clasificación general de las vacunas antivirales

Anti-COVID-19 formulations with messenger ribonucleic acid in the general classification of antiviral vaccines

Carlos González Díaz<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5486-407X>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, Portal de Infomed, sitio “Higiene y Epidemiología”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [higieneepidem@infomed.sld.cu](mailto:higieneepidem@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

Las vacunas representan un hito fundamental para la prevención y el control de las enfermedades infectocontagiosas, con repercusión excepcional en la salud mundial. Su valor es incuestionable para evitar la aparición de numerosos padecimientos y muertes cada año. Existen numerosas clasificaciones de las vacunas, según se atiende a diferentes aspectos de su composición, síntesis o naturaleza. En este artículo se presenta una clasificación de los diseños actuales en que se sustentan las diversas plataformas tecnológicas de las vacunas antivirales. Se hace especial énfasis en las basadas en genes, entre ellas las vacunas de ácido ribonucleico mensajero que han recibido un impulso especial en su desarrollo desde el comienzo de la pandemia de la COVID-19. Las implicaciones de la respuesta satisfactoria de las vacunas de ácido ribonucleico mensajero podrían ir más allá de la actual pandemia de la COVID-19. Su éxito podría allanar el camino para el uso generalizado de esta plataforma tecnológica tanto para los patógenos emergentes como para los ya establecidos.

**Palabras clave:** ácido ribonucleico; ácido desoxirribonucleico; ácido ribonucleico mensajero (ARNm); COVID-19; epidemiología; vacunas; virus.

## ABSTRACT

Although the use of vaccines for disease prevention and control is a relatively recent social and health event, it has no doubt become one of the main tools of modern medicine to fight infectious diseases. The paper presents a classification of current designs substantiating the various technological platforms of antiviral vaccines, with special emphasis on those based on genes, among them messenger ribonucleic acid vaccines, which have experienced considerable development since the start of the COVID-19 pandemic. The implications of the successful response of messenger ribonucleic acid vaccines could go beyond the current COVID-19 pandemic. Its success could pave the way for the widespread use of this technology platform for both emerging and established pathogens.

**Keywords:** ribonucleic acid; deoxyribonucleic acid; messenger ribonucleic acid (mRNA); COVID-19; epidemiology; vaccines; virus.

Recibido: 26/02/2021

Aceptado: 30/03/2021

## Introducción

A pesar de que el uso de las vacunas como instrumento para la prevención y el control de las enfermedades es un hecho social y sanitario relativamente reciente,<sup>(1)</sup> sin género de dudas estas han devenido en una de las principales herramientas de la medicina moderna contra diversos padecimientos.<sup>(2,3)</sup> Constituyen una herramienta esencial para la prevención de las afecciones infecciosas y se encuentran entre los mayores logros de la salud pública a lo largo de la historia de la humanidad,<sup>(4)</sup> que han contribuido a disminuir significativamente cada año, a escala mundial, la morbilidad y la mortalidad en la población.<sup>(5)</sup>

La ocurrencia de las epidemias ha sido una constante en los anales de la vida en la Tierra, con su secuela de miedo, muerte y sufrimiento.<sup>(1)</sup> Sin embargo, las grandes pandemias que han afectado al mundo durante períodos prolongados se han visto drásticamente disminuidas por el uso de las vacunas, que no solo han logrado reducir los casos de una enfermedad, sino lograr erradicar un padecimiento tan terrible como la viruela y augurar el que otras graves afecciones como la poliomielitis, el sarampión y la rubeola puedan ser eliminadas, a nivel mundial, en los próximos años.<sup>(5)</sup>

A excepción de la potabilización del agua ninguna otra medida, ni siquiera los antibióticos, ha contribuido a disminuir la morbilidad y la mortalidad en la especie humana como las vacunaciones. Los esfuerzos realizados en materia de vacunación en los países más pobres del mundo desde el 2001, han evitado hasta el año 2021 unos 20 millones de muertes y se calcula un ahorro de 350 000 millones de dólares en costos por la atención sanitaria.<sup>(4)</sup>

Los primeros registros en la historia de la vacunación se remontan a la “variolización”, una técnica empleada en China y la India en el siglo XVIII para prevenir la viruela en sus respectivas poblaciones. Esta práctica se propagó rápidamente por Europa y alcanzó su mayor difusión y aceptación en Inglaterra.<sup>(1,5)</sup>

Sin embargo, de forma general, durante los siglos XVIII, XIX y parte del XX, el desarrollo de las vacunas puede considerarse como empírico, ya que se desconocía la patogénesis, las causas de la virulencia, las bases de la interacción microorganismos-hospederos, así como los mecanismos inmunitarios que favorecen la protección contra la enfermedad, por lo que durante este período las vacunas se desarrollaron bajo el paradigma de “aísla, inactiva e inyecta”.<sup>(5)</sup>

La pandemia del SARS-CoV-2, que comenzó a expandirse por el mundo en el primer trimestre del año 2020, constituye sin género de dudas un problema de salud global.<sup>(1,6)</sup> Una de las metas para su control definitivo es alcanzar una inmunidad colectiva, lo que está produciendo una verdadera revolución en el campo de la elaboración de las vacunas.<sup>(6)</sup>

Cualquier estrategia de tratamiento de la pandemia que se base en la inmunidad adquirida por las infecciones naturales con el SARS-CoV-2 es inadecuada. La transmisión incontrolada entre las personas más jóvenes, conlleva un riesgo de morbilidad y mortalidad significativas en toda la población,<sup>(7)</sup> especialmente entre individuos mayores o personas con especial vulnerabilidad clínica.<sup>(6)</sup> Además del costo humano, esto afectaría a la fuerza laboral en su conjunto y comprometería la capacidad de los sistemas de salud. Por otra parte, no hay evidencias de una inmunidad protectora duradera al SARS-CoV-2 después de una infección natural, y la transmisión endémica que sería la consecuencia de una inmunidad menguante representaría un riesgo para las poblaciones vulnerables por un futuro indefinido.<sup>(7)</sup>

Uno de los puntos que más interés ha generado en la comunidad científica, y en el público en general, es la celeridad con que diversas universidades y laboratorios alrededor del mundo han creado diferentes prototipos de vacunas, con la esperanza que su aplicación masiva permita controlar la pandemia de la COVID-19.<sup>(1)</sup>

El esfuerzo mundial en la investigación y el desarrollo de las vacunas en respuesta a la pandemia de la COVID-19 no tiene precedentes en términos de escala y velocidad. Dado el imperativo de la urgencia, hay indicios de que muchas de estas vacunas podrían estar disponibles bajo el uso de emergencia o por protocolos similares para el año 2021.<sup>(8)</sup>

En este artículo se presenta una clasificación de los diseños actuales en los que se sustentan las diversas plataformas tecnológicas de las vacunas antivirales, con especial énfasis en las basadas en genes, entre ellas las vacunas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) que han recibido un impulso especial en su desarrollo desde el comienzo de la pandemia de la COVID-19.

## ¿Qué son las vacunas?

Una vacuna puede definirse, de forma general, como una preparación biológica que induce la inmunidad frente a una enfermedad concreta, para la que ha sido diseñada.<sup>(2,5)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud, el término vacuna es aplicable a cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad al estimular la producción de anticuerpos. Puede tratarse, por ejemplo, de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de los productos, o sus derivados, de los microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección, aunque en algunas se emplean otras alternativas como un vaporizador nasal u oral.<sup>(9)</sup>

Se trata, por tanto, de una sustancia biológica que proviene del organismo causante de la enfermedad y tiene la capacidad de estimular el sistema inmunitario del hospedero de la misma manera que lo haría el agente patógeno, pero sin causar la sintomatología y las complicaciones de la enfermedad.<sup>(5)</sup>

De esta forma, dentro del ámbito de la lucha contra las enfermedades infecciosas se encuentran vacunas diseñadas para hacer frente a las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos, que emplean variadas estrategias y técnicas de producción. Estas tecnologías van dirigidas a la identificación de nuevos antígenos protectores, a la adquisición o la potenciación de la inmunogenicidad y a la utilización de nuevos adyuvantes y modalidades de entrega, vacunación heteróloga, conjugación de polisacáridos a proteínas, entre otras.<sup>(10)</sup>

Con la administración de la vacuna se pretende simular la invasión por un organismo patógeno y servirse, así, de la capacidad del individuo para responder del modo más rápido y eficaz ante los antígenos que ya han sido reconocidos previamente. De esta manera, los elementos biológicos de la vacuna son detectados por los receptores del sistema inmunitario innato, con lo que se

desencadena una respuesta coordinada, que bien puede ser humoral, celular o ambas, y que conduce a la eliminación de dichos elementos, no sin antes formarse las células de memoria, que son las responsables del proceso de aprendizaje del sistema inmunitario.<sup>(2)</sup>

Resulta entonces evidente que la finalidad ante cualquier estrategia de vacunación es medir su capacidad para reducir la carga de la enfermedad que se pretende prevenir, aminorar su morbilidad y evitar su potencial mortalidad.<sup>(10)</sup>

## **Clasificación de los diseños de las vacunas antivirales**

La naturaleza de los elementos biológicos que conforman una vacuna es fundamental para determinar su eficacia, su durabilidad y su seguridad. En función de esto, se han venido fabricando diferentes tipos de vacunas que pueden ser agrupadas bajo diversos ejes de clasificación según se atienda a los disímiles aspectos de su composición, su síntesis o su naturaleza.<sup>(2,4)</sup>

De acuerdo con las plataformas tecnológicas actuales de los diseños para la elaboración de las vacunas antivirales, estas pueden agruparse en cuatro campos: las basadas en virus, las basadas en proteínas, las basadas en genes y las conjugadas.

### **1. Vacunas basadas en virus**

Utilizan una forma atenuada o no viable del agente que causa la enfermedad, pero capaz de producir una respuesta inmunitaria fuerte y de larga duración, por lo que una o dos dosis son más que suficientes para proteger de por vida al paciente. Dentro de este campo se distinguen dos tipos:

#### **1.1. Vacunas vivas atenuadas**

Emplean el agente biológico vivo, atenuado o modificado, que mantiene la capacidad de dividirse y de actuar como inmunógeno, pero no la virulencia.<sup>(5, 11,12)</sup>

La manera más convencional de atenuar a un virus consiste en cultivarlo en células humanas o de animales hasta que incorpore las mutaciones que reduzcan su capacidad de provocar la enfermedad.<sup>(4,13)</sup>

Una vez introducidos en el organismo los virus atenuados incorporan sus instrucciones genéticas en las células del hospedero, lo que hace que el cuerpo produzca copias virales que provocan respuestas de anticuerpos y células T. Un ejemplo del uso de los virus atenuados lo constituyen las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola.<sup>(11)</sup>

La ventaja principal de este tipo de vacunas es su alta capacidad para inducir el sistema inmunitario (buena presentación antigénica e inducción de la respuesta celular y humoral), al ser capaz el virus de replicarse y no estar apenas modificado. También son más económicas, porque apenas requieren de

investigación, y sus vías de administración son más sencillas, pues la conservación de la capacidad de replicación viral asegurará que la vacuna se disemine por todo el organismo.<sup>(4)</sup>

Presentan el inconveniente de que el patógeno puede revertirse y recobrar su virulencia.<sup>(2)</sup> Además, deben conservarse a temperaturas bajas, por lo que requieren el aseguramiento de una cadena de frío durante su traslado y su almacenamiento.<sup>(5)</sup>

### 1.2. Vacunas inactivadas

Utilizan el agente biológico completamente inactivado o muerto, (mediante calor o productos químicos como el formaldehído), con lo que pierde la capacidad para dividirse y producir la enfermedad, como es el caso de las vacunas contra la polio y la gripe.<sup>(2,3,12)</sup>

Se consideran más seguras que las anteriores<sup>(2)</sup> y no requieren de condiciones especiales de refrigeración y almacenamiento.<sup>(5)</sup>

Su capacidad para producir una respuesta inmunitaria es baja<sup>(5)</sup> y prácticamente carecen de respuesta celular.<sup>(2)</sup> Además, se requiere de una gran cantidad de partículas del virus infeccioso para producirlas.<sup>(8)</sup>

## 2. Vacunas basadas en proteínas

Estas preparaciones suministran al cuerpo el antígeno estimulante del sistema inmunitario en forma de fragmentos de este, es decir, de proteínas antigénicas, aisladas o en armazones proteicas que imiten la apariencia externa del virus en cuestión.<sup>(7,11,14)</sup>

Resultan mucho más seguras que las vacunas basadas en el virus. Sin embargo, su capacidad inmunogénica es menor,<sup>(4)</sup> ya que carecen de capacidad replicativa y no presentan todas las estructuras virales. Uno de sus mayores impedimentos es que requieren de fuertes adyuvantes (moléculas estimulantes de la inmunidad).<sup>(5)</sup> Además, solo desencadenan respuesta humoral.<sup>(2)</sup> Se pueden agrupar en:

### 2.1. Vacunas de subunidades

Son formadas por partes (subunidades), usualmente de las estructuras externas de las partículas virales, que corresponden a los principales sitios antigénicos.<sup>(5,14)</sup> Para ello se trabaja en la producción, usualmente de manera heteróloga,<sup>(10)</sup> de los diferentes componentes antigénicos del patógeno y la selección de los que serán introducidos en el organismo como vacuna. Estos antígenos semipuros se utilizan como epítomos (porción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario) dirigidos a promover la aparición de los anticuerpos. El uso de estas componentes tiende a causar una disminución de las reacciones adversas en comparación con otros tipos de vacunas.<sup>(5)</sup>

En el caso específico de los coronavirus, hay equipos trabajando en vacunas elaboradas con subunidades proteicas del virus. La mayoría se centran en la proteína S o en una parte clave de ella: el dominio de fijación al receptor. Para que funcionen hay que añadirles adyuvantes y administrar varias dosis.<sup>(8)</sup>

Sus principales ventajas son el incremento significativo en la seguridad del humano y la reducción de la competencia antigénica que tendrían las células inmunitarias del hospedero. Su mayor desventaja es el uso de adyuvantes fuertes que tienen baja inmunidad sostenible para alcanzar la máxima especificidad. Ejemplos de esta plataforma tecnológica son las vacunas contra la hepatitis B y C.<sup>(4,5,11)</sup>

## 2.2. Vacunas de partículas similares a los virus

Los armazones víricos vacíos, también conocidos como partículas similares a los virus (*virus-like particles*, cápsida del virus sin ácido nucleico en su interior) imitan la estructura del virus del que se derivan sin ser infecciosos, al carecer del material genético (ácido nucleico viral). Son muy eficaces en provocar respuestas inmunitarias tanto en los linfocitos T como en los linfocitos B. Las vacunas contra el virus del papiloma humano se basan en esta tecnología.<sup>(11,13)</sup>

Varios equipos están trabajando en las vacunas contra el SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, con partículas similares a los virus que desencadenan una respuesta inmunitaria intensa, pero resultan muy difíciles de elaborar.<sup>(13)</sup>

## 3. Vacunas basadas en genes

Siguen un derrotero diferente. Los diseños más recientes basados en genes incluyen las vacunas de vectores virales, las de ácido desoxirribonucleico (ADN) y las de ácido ribonucleico mensajero (ARNm). Tienen en común el hecho de que se requiere sintetizar e insertar las instrucciones genéticas del patógeno de interés para que las células del hospedero produzcan el antígeno e inducir de esta forma la respuesta inmunitaria, lo que se asemeja más a una infección natural. En el caso de los coronavirus, el antígeno de interés es la proteína S de la superficie del virión que este utiliza para unirse y fusionarse con las células humanas.<sup>(8,11)</sup> Se pueden diferenciar dentro de este campo dos tipos de formulaciones:

### 3.1. Vacunas de vectores virales

Transportan la información genética en un virus menos dañino, a menudo un adenovirus<sup>(14)</sup> que causa un resfriado común, diseñado para que no pueda replicarse en el hospedero.<sup>(15)</sup> Este virus vivo no virulento actúa de vector y porta las secuencias de los antígenos neutralizantes del patógeno. Estas vacunas imitan a las vivas atenuadas, por lo que ofrecen un alto nivel de expresión de proteínas y estabilidad a largo plazo, inducen fuertes respuestas inmunitarias y son más seguras.<sup>(8,14)</sup> El gran inconveniente de este tipo de vacunas es que su precio es

muy elevado, ya que requieren de complejas labores de investigación y de procesos de clonación. <sup>(2,8,13,14)</sup>

En el caso específico del SARS-CoV-2, diferentes equipos de investigadores están trabajando en las vacunas elaboradas con vectores víricos. Para ello manipulan genéticamente un virus, como el del sarampión o un adenovirus, para que sintetice las proteínas del agente causante de la COVID-19 en el organismo.<sup>(14)</sup> Al estar atenuados, no provocarán ninguna enfermedad.

Suelen clasificarse dentro de dos grupos según las características del vector viral utilizado: los que mantienen su capacidad replicativa en las células y los que no la mantienen porque se les han inhabilitado ciertos genes. <sup>13)</sup> Se describen a continuación.

### 3.1.1. Vacunas con vector viral replicativo

El virus más utilizado como vector en las investigaciones para la elaboración de estas vacunas es el del sarampión atenuado. Una vacuna aprobada contra el ébola constituye un ejemplo. Suelen ser seguras y provocan una respuesta inmunitaria potente. No obstante, la inmunidad contra el vector podría reducir la eficacia de la vacuna.<sup>(13)</sup>

### 3.1.2. Vacunas con vector viral no replicativo

Se emplean desde hace algún tiempo para las terapias génicas y utilizan como vector un adenovirus. Se necesitan inyecciones de recuerdo para inducir una inmunidad duradera. El gigante farmacéutico Johnson & Johnson se ha decantado por esta estrategia en sus investigaciones por desarrollar una vacuna contra la COVID-19 <sup>(13)</sup> al igual que las empresas Oxford/AstraZeneca <sup>(12)</sup> y The Gamaleya National Center de Rusia.<sup>(16)</sup>

## 3.2. Vacunas de ácidos nucleicos

Las nuevas plataformas de producción de vacunas basadas en ADN o ARNm ofrecen una gran flexibilidad en términos de manipulación de antígenos y de potencial de expansión de la tecnología.<sup>(8)</sup>

Proporcionan los ácidos nucleicos desnudos o, más recientemente, encapsulados en una nanopartícula portadora<sup>(14)</sup> y, por tanto, prescinden del vector viral, tanto las vacunas de ADN como las de ARNm eliminan el riesgo de inmunidad preexistente contra el vector, que puede limitar su eficacia.<sup>(11)</sup>

Se fundamentan en la utilización de las instrucciones genéticas (en forma de ADN o ARNm) de una proteína viral para desencadenar una respuesta inmunitaria. El ácido nucleico se introduce en las células humanas para que sintetizen la proteína vírica, es decir el antígeno, en abundancia<sup>(13,14)</sup> que provoca una respuesta del sistema inmunitario, con células T y anticuerpos, que puede combatir al agente

infeccioso causante de la enfermedad.<sup>(17)</sup> En el caso de los coronavirus la mayoría se centran en la producción de la proteína S del virus.<sup>(13)</sup>

Son inocuas y fáciles de desarrollar ya que para producirlas basta con replicar el material genético, no el virus.<sup>(13)</sup>

Comparativamente, las vacunas de vector viral generan una mejor respuesta inmunitaria, aunque son más costosas, mientras que las vacunas de ácidos nucleicos son más económicas de producir, pero requieren un almacenamiento a temperaturas que usualmente se sitúan por debajo de los -20 °C, llegando en algunos casos hasta los -80 °C.<sup>(14,15)</sup>

### 3.2.1. Vacunas de ácido desoxirribonucleico (ADN):

Están formadas por secuencias de ADN que codifican para antígenos neutralizantes y que, una vez administrados con la vacuna, se insertan directamente en las células (normalmente miocitos). Se consigue con ellas una respuesta inmunitaria muy eficaz y similar a la de las vacunas vivas y son muy sencillas y estables.<sup>(2,13)</sup>

La respuesta celular que desencadenan estas vacunas es especialmente significativa, ya que mimetizan a la perfección el mecanismo de los patógenos intracelulares y las células en las que se ha insertado el ADN presentan los péptidos codificados por este. El gran inconveniente es ético, ya que suponen la fabricación de organismos transgénicos. Además, se desconocen los efectos secundarios y las consecuencias si el ADN del patógeno lograra integrarse al de las células del hospedero.<sup>(2)</sup>

Es evidente, entonces, que las vacunas de ADN son una muy interesante opción con respecto al resto, prácticamente solo invalidadas por las cuestiones éticas que suscitan.<sup>(2)</sup>

### 3.2.2. Vacunas de ácido ribonucleico mensajero

Surgen intentando combinar los beneficios que aporta una vacuna de ADN, con la naturaleza transitoria de la molécula del ácido ribonucleico mensajero (ARNm).<sup>(15)</sup>

Este tipo de vacunas, al igual que las de ADN, requieren de un proceso inicial de investigación para hallar las secuencias que codifican para la producción de los antígenos neutralizantes en el organismo del hospedero. Este ADN se produce a gran escala y después se transcribe *in vitro* para producir el ARNm que servirá como vacuna.<sup>(2,17)</sup> Estas preparaciones tienen la capacidad de desencadenar una respuesta inmune eficaz y global, siendo seguras y de bajo coste.<sup>(2)</sup>

El ARNm no replicativo que codifica la proteína del virus (en el caso de la COVID-19, la proteína S) es muy susceptible a la degradación por lo que se recubre de una capa de nanopartículas lipídicas que lo protege. Dado que el ARNm en sí

mismo no es inmunogénico, la repetición de las dosis es perfectamente posible.<sup>(12,15)</sup>

La vacuna contra la COVID-19, concebida conjuntamente entre BioNTech en Mainz (Alemania) y Pfizer (Estados Unidos de América), consiste en una molécula de ARNm que codifica la proteína S del virus, estabilizada, envuelta en una nanopartícula lipídica. Tiene como particularidad la necesidad de conservarse a temperaturas de -60 °C a -80 °C, aunque soporta hasta 5 días a temperaturas de 2 °C a 8 °C.<sup>(15)</sup>

Moderna desarrolló la vacuna ARNm-1273, conceptualmente muy similar a la anterior. Consiste en una molécula de ARNm que codifica al antígeno S-2P que incluye la glicoproteína, su lugar de anclaje a la membrana viral y el sitio de unión S1-S2. EL ARNm está envuelto en una cápsula nanoproteica de cuatro lípidos que lo protege de su degradación. Conviene resaltar que necesita conservarse a temperaturas de -20 °C, aunque soporta hasta 30 días a una temperatura de 5 °C.<sup>(15,16)</sup>

#### 4. Vacunas conjugadas

Combinan disímiles plataformas tecnológicas y pueden utilizar diferentes componentes estructurales de las bacterias y los virus. En este campo se sitúan la vacuna pentavalente acelular conformada por el toxoide diftérico (contra la difteria) el toxoide tetánico (contra el tétanos), el toxoide pertúsico (contra la tosferina), los virus de la polio tipos I, II y III inactivados y una proteína de la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo B y, contra la COVID-19, el candidato vacunal cubano “Soberana 2” elaborado con el dominio del receptor ACE2 de la proteína S del SARS-CoV-2 y el toxoide tetánico.<sup>(4,5,18)</sup>

### Las vacunas de ácido ribonucleico mensajero

Dentro de cada una de las plataformas versátiles basadas en los ácidos nucleicos, como las vacunas ARNm, se pueden utilizar los mismos métodos de producción y purificación e instalaciones de fabricación para elaborar las vacunas para diferentes enfermedades.<sup>(17)</sup>

A diferencia de las vacunas convencionales, que requieren de un proceso de producción específico para cada nuevo agente biológico que incluye la purificación y toda una serie de pruebas complejas,<sup>(17)</sup> las de ARNm no requieren del cultivo del virus en huevos o células, un proceso costoso y que lleva mucho tiempo. En su esencia, son el producto de procesos catalíticos que se pueden llevar a cabo en un tubo de ensayo o un biorreactor, un recipiente o sistema que mantiene un ambiente biológicamente activo. Esto hace que sean más fáciles de

desarrollar rápidamente y, al menos teóricamente, a escala, aunque nunca antes se habían producido en masa.<sup>(11)</sup>

Las vacunas de ARNm también otra una ventaja sobre las vacunas de ADN. En una de ADN, el material genético primero debe ingresar al núcleo de las células del hospedero. Desde allí se crea el ácido ribonucleico mensajero que viaja desde núcleo hacia el citoplasma y se forma una proteína a partir de él. Sin embargo, la información genética solo puede ingresar al núcleo cuando la célula se está dividiendo, lo que hace que el proceso en las vacunas de ADN sea menos eficiente.<sup>(11)</sup> La traducción de ARNm ocurre en el citosol de las células del hospedero, lo que además de agilizar el proceso, evita el riesgo de cualquier tipo de integración a su genoma.<sup>(12)</sup>

Las vacunas de ARNm también pueden actuar a nivel del sistema inmune innato, ya que el ácido ribonucleico mensajero que conforma a las vacunas, al ser exógeno, es reconocido por los receptores de los macrófagos y por las células dendríticas.<sup>(2)</sup>

Estas formulaciones basadas en el ARN no están exentas de inconvenientes. El peor aspecto es que son muy sensibles ante el ataque de las enzimas ribonucleasas. Así, hay que mantenerlas en frío durante su almacenaje. Aunque existen formulaciones que soportan hasta 5 días entre 2-8 °C, para períodos más prolongados se requieren temperaturas por debajo de los -20 °C, algo que no ocurre con el ADN, que es mucho más estable. Además, pueden ser degradadas antes de ser endocitadas, con lo que no serían eficientes. Este problema se intenta solventar modificando la cadena de ARN, para hacerla más estable o unirla a complejos estables, como los liposomas o la protamina.<sup>(2,15)</sup>

Otro aspecto a considerar podrían ser las vacunas termoestables que no tienen que ser congeladas o refrigeradas, algo que los científicos dicen que el ARNm podría permitir. Investigadores chinos demostraron que una posible vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en ARNm podría almacenarse a la temperatura ambiente durante al menos una semana.<sup>(11)</sup>

En el momento de redactar este documento las potenciales vacunas de ARNm contra la rabia, la gripe, el zika y algunos otros virus, han sido estudiadas en pequeños ensayos de fase temprana, muchos de los cuales están todavía en marcha. En las pruebas efectuadas en las diseñadas contra la rabia y la gripe, los candidatos estimularon anticuerpos neutralizantes prometedores pero inferiores a los esperados. También se notificó de algunas reacciones moderadas y graves en el lugar de la inyección o sistémicas, aunque estos episodios graves fueron poco frecuentes.<sup>(10, 11)</sup>

En los primeros ensayos contra la COVID-19, las plataformas de ARNm han mostrado resultados alentadores. Parece que están generando la respuesta

inmunitaria que se requiere y los perfiles de reacción no se han asociado con reacciones graves. Pero la prueba real serán los ensayos de fase 3 donde se determinará si la vacuna realmente previene contra la enfermedad.<sup>(11,12)</sup>

Los expertos dicen que varios factores defienden la seguridad de las vacunas de ARNm. Por un lado, el ARNm no puede causar una infección. Tampoco ingresa al núcleo de la célula, por lo que se cree que la posibilidad de su integración en el ADN humano es muy baja. Además, el cuerpo descompone el ARNm y su transportador de lípidos en cuestión de horas, lo que mitiga algunas de las preocupaciones sobre los riesgos a largo plazo.<sup>(11,12,15)</sup>

Sin embargo, esta rápida degradación plantea interrogantes sobre la duración protectora de las vacunas de ARNm. Los regímenes de dos dosis de los candidatos actuales podrían ayudar a superar esta aparente debilidad, y su inmunidad mediada por células debería proporcionar un impulso adicional.<sup>(2, 11)</sup>

La tolerabilidad es otro tema a considerar. Pueden aparecer algunas reacciones locales o sentir malestar durante un día o más después de la aplicación de la vacuna. Como con cualquier producto farmacéutico nuevo, los estudios de fase 3 también revelarán las preocupaciones de seguridad más serias.<sup>(1,11,14)</sup>

Una peculiaridad notable del panorama actual de desarrollo de las vacunas es que en la lucha contra la COVID-19 se ha promovido la evaluación, para su utilización, de toda una gama de plataformas tecnológicas que incluyen como elemento fundamental en su formulación tanto los ácidos nucleicos (ADN y ARN) como las partículas similares a los virus sin omitir las basadas en los péptidos, los vectores virales (replicantes y no replicantes) y los enfoques sustentados en los virus, tanto vivos como atenuados e inactivados, entre otros.

Finalmente, concluimos que las implicaciones de la respuesta satisfactoria de las vacunas ARNm podrían ir más allá de la actual pandemia de la COVID-19. Su éxito podría allanar el camino para el uso generalizado de esta plataforma tecnológica tanto para los patógenos emergentes como para los ya establecidos.

## Referencias bibliográficas

1. Jiménez J, Cerda J. Vacunas y COVID-19 en el siglo XXI. ARS Med. 2020;45(4):3-4. Disponible en: <https://doi.org/10.11565/arsmed.v45i4.1764>
2. García MC. Vacunas de ARN: la más prometedora generación de vacunas. MoleQla. 2017 [acceso 03/03/2020];(26):16-19. Disponible en: [https://www.upo.es/cms1/export/sites/upo/moleqla/documentos/Numero26/Nu\\_mero26.pdf](https://www.upo.es/cms1/export/sites/upo/moleqla/documentos/Numero26/Nu_mero26.pdf)
3. Domínguez A, Astray J, Castilla J, Godoy P, Tuells J, Barrabeig I. Falsas creencias sobre las vacunas. Atención Primaria. 2019 [acceso

- 03/03/2020];51(1):40-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718302750>
4. Comité Asesor de Vacunas. Generalidades de las vacunas. En: Comité Asesor, editor. Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría. El portal de las vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Madrid: AEP; 2021.p. 1-12. [acceso 24/01/2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-1>
5. González MC, Osorio Y, Carabarin A. La vacunación ¿realmente funciona? Elementos. 2019 [acceso 20/02/2020];26(114):19-24. Disponible en: <https://elementos.buap.mx/directus/storage/uploads/00000003955.pdf#page=21>
6. Cruz M, Joaquín HC, Padilla J. «Vísteme despacio que tengo prisa». Un análisis ético de la vacuna del COVID-19: fabricación, distribución y reticencia. EnraHonar. 2020 [acceso 24/11/2020];65:57-73. Disponible en: [https://ddd.uab.cat/pub/enrahonar/enrahonar\\_a2020v65/enrahonar\\_a2020v65p57.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/enrahonar/enrahonar_a2020v65/enrahonar_a2020v65p57.pdf)
7. Alwan NA, Burgess RA, Ashworth S, Beale R, Bhadelia N, Bogaert D, *et al.* Scientific consensus on the COVID-19 pandemic: we need to act now. Lancet. 2020 [acceso 06/01/2021];396(10260):e71-e72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014067362032153X?via%3Dihub>
8. Thanh T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez R, Tollefsen S, Saville M, *et al.* The COVID-19 vaccine development landscape. Nature Rev Drug Discov. 2020;19:305-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
9. Organización Mundial de la Salud. Temas de salud: vacunas. Ginebra: OMS; 2020 [acceso 12/12/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/vaccines/es/#:~:text=Se%20entiende%20por%20vacuna%20cualquier,productos%20o%20derivados%20de%20microorganismos>
10. Eiros JM, Pérez A, Bachil MR. La investigación clínica en vacunas: el futuro. Electron J Biomed. 2018 [acceso 03/01/2020];17-23. Disponible en: <https://www.biomed.uninet.edu/2018/n1/eiros.pdf>
11. Abbasi J. COVID-19 and mRNA Vaccines—First Large Test for a New Approach. JAMA. 2020;324(12):1125-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16866>
12. Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos. COVID-19: Información sobre plataformas de vacunas. Córdoba: RACIM; 2020 [acceso 04/01/2021]. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2021/01/Informe-RACIM-COVID19-Plataformas-de-vacunas.pdf>
13. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020 [acceso 14/12/2020];580:576-7. Disponible en: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-01221-y/d41586-020-01221-y.pdf>

14. Álvarez J, García C. Vacunas para SARS-CoV-2: entre la urgencia y la ciencia. Serie de Informes No. 2. Argentina: Universidad Maza; 2020 [acceso 04/02/2021]. Disponible en: <http://repositorio.umaza.edu.ar/bitstream/handle/00261/2198/Vacuna-Sars-Cov-2-ObsSalud-Serie%232.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Picazo JJ. Vacuna frente al COVID-19. Madrid: Universidad Complutense, Facultad de Medicina, Sociedad Española de Quimioterapia: infección y vacunas; 2020 [acceso 08/02/2021]. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2020/12/vacunas-covid-2.5.pdf>
16. World Health Organization. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process (20 January 2021). Guidance Document. Ginebra: WHO; 2021 [acceso 12/02/2021]. Disponible en: [https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_20Jan2021\\_v2.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_20Jan2021_v2.pdf)
17. Empresa farmacéutica Pfizer. Vacunas ARN y vacunas convencionales [acceso 12/01/2021]. New York: Pfizer; 2020. Disponible en: <https://www.pfizer.cl/content/vacunas-arn-y-vacunas-convencionales>
18. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución Ministerial No.178 del 8 de octubre de 2020. Autorización inicio ensayo clínico. La Habana: CECMED; 2020 [acceso 05/01/2021]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/file/8808/download?token=kaPZvgZw>

### Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.