

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL  
GRADO DE LICENCIATURA**

**ESCUELA DE FARMACIA**



**“Análisis del potencial de las nanopartículas de plata como adyuvantes en vacunas, mecanismos inmunológicos y aplicaciones clínicas, mediante revisión bibliográfica en el período de abril-noviembre 2025”**

**Nombre de la sustentante:**

**Fabiola Campos Eduarte**

**Tutor(a):**

**Dra. Erika Gatgens**

**Sede de San José, 2025.**

**Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura**

## **I. Resumen**

El presente trabajo analiza el potencial de las nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvantes en vacunas, en un contexto donde las plataformas vacunales continúan evolucionando frente a patógenos emergentes y enfermedades de alta variabilidad genética. Las AgNPs se han destacado por sus propiedades inmunomoduladoras, antivirales y su capacidad para interactuar con células del sistema inmune de forma directa. A partir del incremento de investigaciones en nanotecnología aplicada a la vacunología, surge la necesidad de comprender de manera integral sus mecanismos inmunológicos, eficacia comparada y riesgos asociados. Así, esta revisión busca integrar evidencia científica reciente que permita valorar su posible incorporación en formulaciones vacunales futuras y su contribución al fortalecimiento de estrategias de inmunización más eficaces y seguras.

El objetivo general de esta investigación fue analizar, mediante revisión bibliográfica, el potencial de las nanopartículas de plata como adyuvantes en vacunas, considerando sus mecanismos de acción inmunológica, su eficacia comparada con adyuvantes tradicionales y los riesgos toxicológicos reportados en la literatura científica. Este análisis se orienta a determinar si las AgNPs pueden constituir una alternativa viable dentro de la nueva generación de adyuvantes, especialmente en vacunas de subunidades o plataformas biotecnológicas donde la inmunogenicidad suele ser limitada sin un refuerzo adecuado.

El estudio adoptó un enfoque cualitativo mediante una revisión bibliográfica descriptiva y analítica, recopilando información relevante sobre nanopartículas de plata (AgNPs), sus mecanismos inmunológicos, toxicidad y función como adyuvantes vacunales, a través de bases de datos científicas como PubMed, Scopus, ScienceDirect y documentos oficiales internacionales. La investigación, de tipo documental, incluyó estudios experimentales *in vivo* e *in vitro*, revisiones sistemáticas, meta-análisis y literatura conceptual publicada entre abril y noviembre de 2025, seleccionados bajo criterios de inclusión específicos. Para valorar la calidad de la evidencia, se empleó la clasificación de niveles de Sackett, priorizando estudios experimentales controlados y revisiones sistemáticas (niveles I–II), seguidos de estudios observacionales y revisiones narrativas (niveles III–V),

lo que permitió jerarquizar la fiabilidad de los resultados y realizar un análisis equilibrado y crítico sobre la eficacia e inmunotoxicidad de las AgNPs en el contexto vacunal.

Las nanopartículas de plata (AgNPs) demuestran activación de mecanismos inmunológicos clave, como la maduración de macrófagos y células dendríticas, y la estimulación de vías inflamatorias que favorecen la respuesta innata y adaptativa. Además, han mostrado ventajas frente a adyuvantes tradicionales, induciendo inmunidad humoral y celular, y permitiendo respuestas similares con menor cantidad de antígeno, aunque la evidencia aún es principalmente preclínica.

Sin embargo, su uso implica riesgos toxicológicos, dado que factores como el tamaño y concentración pueden generar inmunotoxicidad y acumulación en órganos. Aunque se han desarrollado recubrimientos biocompatibles para reducir estos efectos, la falta de estudios clínicos controlados y la variabilidad en los resultados señalan la necesidad de mayor investigación antes de su implementación segura en vacunas comerciales.

En conclusión, la revisión evidencia que las nanopartículas de plata constituyen una opción prometedora dentro del desarrollo de adyuvantes de nueva generación, gracias a su capacidad inmunomoduladora, su versatilidad estructural y sus efectos potenciadores en la respuesta inmunitaria. No obstante, su aplicación práctica exige una evaluación exhaustiva de seguridad, considerando que la toxicidad depende directamente de sus características fisicoquímicas. La literatura disponible destaca la necesidad de avanzar hacia modelos experimentales más uniformes, estudios clínicos controlados y regulaciones específicas para su uso en formulaciones vacunales. En síntesis, las AgNPs representan una herramienta innovadora con potencial de impacto significativo en la vacunología moderna, siempre que se logre equilibrar adecuadamente su eficacia inmunológica con un perfil toxicológico seguro.

## II. Agradecimientos

Primeramente, quiero agradecer a Dios y a la Virgen de los Ángeles por brindarme fuerza, protección y guía en este largo camino para alcanzar y cumplir mi sueño. Su sola presencia en mi vida permitió que me levantara a pesar de los tropiezos. Por colocar en mi camino a personas que me acompañaron en este proceso, dándome apoyo y aliento.

A mi madre, la ejemplificación del amor incondicional de una madre: una mujer que se sacrifica apoya, regaña, guía y levanta a sus hijos. Gracias por esos regaños que me impulsaban a seguir adelante y levantarme de cada tropiezo, por los sacrificios que hiciste para que pudiera llegar al final de este camino, por nunca abandonarme, por ser mi fuerza y mi respaldo. Tus palabras llenas de sabiduría que me brindaron una guía y consejo que me acompañaron en cada paso dándome la dirección para llegar al final de esta trayectoria. A mi padre, gracias por tus sacrificios para darme la mejor educación y por siempre esforzarte para darnos lo mejor. Tu apoyo silencioso, pero con tu gran presencia, fue siempre mi sustento y mi respaldo. Tu ejemplo de superación y sacrificio me ha guiado y ha sido el modelo para seguir adelante.

A mis amigos, que se convirtieron en mi compañía en este camino, dándome momentos de felicidad con recuerdos para toda mi vida, por estar a mi lado en los momentos de estrés, frustración y agotamiento. Por escucharme, aconsejarme y alentarme en los momentos más difíciles de la carrera; especialmente a mis amigas Ashley Rojas, Zaylin Jiménez, Michell Villalobos, Lady Duarte y Fabiola Jiménez.

A mi ángel en el cielo, mi abuela Tina, que me enseñó que el trabajo y la fe siempre dan sus frutos. Se convirtió en mi guía en el camino para cumplir con firmeza en mi propósito de alcanzar el final de este camino.

Agradezco profundamente a mi tutora, Erika Gatgens, por su valiosa disposición, acompañamiento durante la elaboración y desarrollo de este proyecto. Su tiempo, conocimientos, experiencia y constante retroalimentación fueron fundamentales en este proceso.

### **III. Dedicatoria**

El presente trabajo de graduación está dedicado a las personas que con su presencia contribuyeron en el proceso, que, con su guía, apoyo, ayuda y compañía fue posible cumplir con este sueño. A Dios que me acompañó en este camino, dándome su bendición y guía; a mi madre que me apoyo dándome palabras y regaños que me alentaron para convertirme en una mujer que cumple sus sueños a pesar de las adversidades, además de darme su ejemplo de perseverancia y esfuerzo. A mi padre que se esforzó para darnos un estudio y preparación con constantes sacrificios y a mis compañeros que me acompañaron en este proceso de formación para cumplir este sueño.

## **IV. Tabla de Contenidos**

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <b>I. Resumen.....</b>                           | <b>2</b>                             |
| <b>II. Agradecimientos.....</b>                  | <b>4</b>                             |
| <b>III. Dedicatoria .....</b>                    | <b>5</b>                             |
| <b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....</b>            | <b>16</b>                            |
| <b>1.1. Introducción .....</b>                   | <b>17</b>                            |
| <b>1.2.Planteamiento del Problema.....</b>       | <b>17</b>                            |
| <b>1.3. Objetivos.....</b>                       | <b>19</b>                            |
| <b>1.3.1. Objetivo General:.....</b>             | <b>19</b>                            |
| <b>1.3.2. Objetivos Específicos.....</b>         | <b>19</b>                            |
| <b>1.4. Justificación .....</b>                  | <b>19</b>                            |
| <b>1.5. Antecedentes.....</b>                    | <b>24</b>                            |
| <b>1.5.1. Antecedentes Históricos .....</b>      | <b>24</b>                            |
| <b>1.5.2. Antecedentes Internacionales .....</b> | <b>30</b>                            |
| <b>1.5.3. Antecedentes Nacionales .....</b>      | <b>37</b>                            |
| <b>CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO .....</b>          | <b>39</b>                            |
| <b>2. Marco Teórico.....</b>                     | <b>¡Error! Marcador no definido.</b> |
| <b>2.1 Vacunas.....</b>                          | <b>41</b>                            |

|   |    |
|---|----|
| <b>2.1.1 Tipos de Vacunas</b> .....   | 43 |
| <b>2.1.1.1 Vacunas de virus vivos atenuados</b> .....   | 43 |
| <b>2.1.1.2 Vacunas inactivadas o muertas</b> .....  | 44 |
| <b>2.1.1.3 Vacunas de toxoides</b> .....  | 44 |
| <b>2.1.1.3 Vacunas biosintéticas o recombinantes</b> .....                                    | 45 |
| <b>2.1.1.4 Vacunas de ácidos nucleicos (ADN y ARN mensajero)</b> .....                        | 46 |
| <b>2.2 Sistema Inmune, Memoria Inmune y la Inmunidad Adquirida</b> .....                      | 47 |
| <b>2.2.2 Inmunidad adaptativa: linfocitos T, B y la generación de memoria</b> ....            | 48 |
| <b>2.2.3 Adyuvantes y su interacción con los mecanismos inmunitarios</b> .....                | 49 |
| <b>2.2.4 Mecanismos moleculares y generación de memoria inmunológica</b> .....                | 50 |
| <b>2.3 Adyuvantes en Vacunas</b> .....  | 51 |
| <b>2.3.1 Funciones generales de los adyuvantes</b> .....                                      | 52 |
| <b>2.3.2 Clasificación de los adyuvantes</b> .....  | 52 |
| <b>2.3.4 Mecanismos de acción inmunológica de los adyuvantes</b> .....                        | 53 |
| <b>2.3.5 Adyuvantes nanoparticulados: una nueva generación de potenciadores inmunes</b> ..... | 54 |
| <b>2.4 Nanomedicina: Nanopartículas y su efecto inmunomodulador.</b> .....                    | 55 |
| <b>2.4.1 Adyuvantes en Vacunas</b> .....  | 57 |
| <b>2.4.2 Funciones biológicas y mecanismos generales de acción</b> .....                      | 59 |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.4.3 Adyuvantes en la Activación de las Células T .....  | 60        |
| 2.4.4 Adyuvantes Actualmente Aprobados .....  | 61        |
| 2.4.5 Adyuvantes y sinergia con la inmunidad innata y adaptativa.....   | 63        |
| 2.5 Vacunas y Adyuvantes: Balance entre Eficacia e Inmunotoxicidad .....  | 63        |
| 2.6 Mecanismo de acción de las vacunas con adyuvantes asociado al ASIA  | 65        |
| 2.7 Nanopartículas de Plata: Evolución en la historia y Aplicaciones.....                                       | 66        |
| 2.7.1 Nanopartículas de Plata (AgNPs): Síntesis, Métodos de obtención y<br>Características Físicoquímicas. .... | 68        |
| 2.7.1.1 Síntesis y Métodos de obtención.....  | 68        |
| 2.7.1.2 Características físicoquímicas de las Nanopartículas .....  | 70        |
| 2.7.1.3 Mecanismo de Acción y características físicoquímicas asociado a su<br>efecto en Vacunas .....           | 72        |
| 2.7.1.4 Toxicidad asociada a las Nanopartículas de plata (AgNP's) .....   | 73        |
| 2.7.1.5 Asociación de la toxicidad según el tamaño de las AgNP.....   | 76        |
| 2.8 Nanotecnología y inmunogeniería en adyuvantes más selectivos .....  | 78        |
| 2.9 Ensayos Clínicos realizados en Vacunas con Nanopartículas como<br>adyuvante.....                            | 80        |
| <b>CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO .....</b>   | <b>83</b> |
| 3.1.Enfoque Metodológico .....  | 84        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.2. Tipo de Investigación .....   | 85        |
| 3.3. Fuentes de Información .....  | 85        |
| 3.3.1. Fuentes de Información Primaria .....   | 86        |
| 3.3.2. Fuentes de Información Secundario .....   | 86        |
| 3.4. Criterios de Búsqueda .....   | 86        |
| 3.5. Criterios de Exclusión y Inclusión .....  | 87        |
| 3.6 Clasificación de la información según el nivel de Evidencia .....  | 88        |
| <b>Capitulo IV. Análisis de Resultados.....</b>  | <b>90</b> |
| 4.1 Análisis del Objetivo 1. Describir los mecanismos inmunológicos implicados en el uso de nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvantes en vacunas.....                    | 91        |
| 4.2 Análisis Objetivo 2. Comparar la eficacia inmunológica de las nanopartículas de plata frente a otros adyuvantes tradicionales, según la literatura científica actual. .... | 101       |
| Eficacia humoral y celular: comparaciones empíricas .....  | 106       |
| Aspecto de “dose-sparing” y amplitud de protección .....   | 107       |
| Seguridad e inmunotoxicidad.....   | 107       |
| Consistencia entre especies: diferencias en resultados clínicos.....   | 108       |
| Aplicaciones específicas donde AgNPs podrían sobresalir.....   | 108       |
| Obstáculos regulatorios, manufactura y reproducibilidad .....  | 109       |

|   |            |
|---|------------|
| <b>4.3 Objetivo 3. Identificar los riesgos toxicológicos y limitaciones reportados sobre el uso de nanopartículas de plata en formulaciones vacunales. ....</b> | <b>115</b> |
| <b>Perfil general de toxicidad.....</b>   | <b>116</b> |
| <b>Biodistribución y acumulación tisular .....</b>  | <b>116</b> |
| <b>Órganos diana: hígado, riñón y sistema nervioso .....</b>  | <b>116</b> |
| <b>Generación de estrés oxidativo y daño celular directo .....</b>  | <b>117</b> |
| <b>Riesgos inmunológicos específicos: inmunotoxicidad e inflamación no deseada.....</b>   | <b>118</b> |
| <b>Mecanismos moleculares de toxicidad relevantes para formulaciones vacunales .....</b>  | <b>118</b> |
| <b>Interacción partícula-célula y vía endocítica .....</b>  | <b>118</b> |
| <b>Activación del inflammasoma y liberación de citocinas.....</b>   | <b>119</b> |
| <b>Interferencia con la homeostasis redox y el genoma .....</b>   | <b>119</b> |
| <b>Factores condicionantes de la toxicidad (por qué no todas las AgNPs son iguales) .....</b>   | <b>119</b> |
| <b>Tamaño y forma .....</b>   | <b>120</b> |
| <b>Recubrimientos y funcionalización .....</b>  | <b>120</b> |
| <b>Dosis, régimen y vía de administración .....</b>   | <b>121</b> |
| <b>Evidencia experimental: qué muestran los modelos preclínicos y sus limitaciones.....</b>   | <b>121</b> |

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <b>Estudios in vitro.....</b>  | <b>121</b>                           |
| <b>Ausencia de datos clínicos robustos .....</b>                         | <b>122</b>                           |
| <b>Consideraciones regulatorias y de manufactura .....</b>               | <b>122</b>                           |
| <b>Grietas de conocimiento y prioridades de investigación .....</b>      | <b>122</b>                           |
| <b>Conclusión y balance riesgo-beneficio .....</b>                       | <b>¡Error! Marcador no definido.</b> |
| <b>CAPÍTULO V. CONCLUSINES Y RECOMENDACIONES .....</b>                   | <b>124</b>                           |
| <b>Conclusiones.....</b>   | <b>125</b>                           |
| <b>Recomendaciones.....</b>  | <b>128</b>                           |
| <b>CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                     | <b>130</b>                           |
| <b>CAPITULO VII. ANEXOS.....</b>   | <b>151</b>                           |
| <b>Anexo 1. Clasificación de Niveles de Evidencia según Sackett.....</b> | <b>153</b>                           |

## **V. Lista de tablas**

|   |            |
|---|------------|
| <b>Tabla 1. Cuadro Comparativo de métodos de síntesis de AgNP's .....</b>   | <b>69</b>  |
| <b>Tabla 2. Cuadro resumen sobre toxicidad de AgNP's en Órganos .....</b>   | <b>74</b>  |
| <b>Tabla 3. Toxicidad influenciada según el tamaño de las AgNP's .....</b>  | <b>78</b>  |
| <b>Tabla 4. Criterios de búsqueda aplicados en la investigación .....</b>   | <b>86</b>  |
| <b>Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión.....</b>   | <b>87</b>  |
| <b>Tabla 6. Cantidad de artículos analizados según el nivel de evidencia.....</b>   | <b>88</b>  |
| <b>Tabla 7. Comparación interpretativa de la eficacia inmunológica entre adyuvantes tradicionales y nanopartículas de plata .....</b> | <b>109</b> |

## **VI. Lista de Figuras**

|   |    |
|---|----|
| <b>figura 1. Principales células que componen el sistema inmune innato y adquirido</b><br>.....                           | 51 |
| <b>figura 2. Mecanismos de Acción de los Adyuvantes.</b> .....  | 55 |
| <b>figura 3. Nanopartículas in vivo y su efecto inmunomodulador.</b> .....  | 57 |
| <b>figura 4. Interacción de las nanopartículas metálicas con el sistema inmune.</b> ...                                   | 72 |
| <b>figura 5. Supuestos mecanismos de entrada y sus efectos.</b> .....   | 75 |
| <b>figura 6. Esquema de las Distintas Células que interactúan con las Nanopartículas.</b><br>.....                        | 94 |
| <b>figura 8. Esquema de la Vacuna contra la influenza con AgNP como adyuvante y su mecanismo en sistema inmune.</b> ..... | 99 |

## **Abreviaturas**

(ADN) Ácido Desoxirribonucleico

(Ag<sup>+</sup>) Iones plata

(AgNP) Nanopartículas de plata

(APCs) Células presentadoras de antígenos

(APLs) Ligandos peptídicos alterados

(ARNm) Ácido Ribonucleico Mensajero

(ASIA) Síndrome Autoinmune/Inflamatorio Inducido por Adyuvantes

(BBB) Barrera Hematoencefálica

(Bio-AgNPs) Biopartículas de plata

(ENMs) Diseños de Ingeniería de Nanomateriales

(ESAVI) Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización

(IgG) Inmunoglobulina

(IL-6) Interleucina-6

(MHC) Complejo Mayor Histocompatibilidad

(MWCNTs) Nanotubos de carbono de pared múltiple

(NAMPs) Patrones Moleculares Asociados a Patógenos

(NLRP3) Proteína 3 del Receptor Tipo NOD-Like

(NPs) Nanopartículas

(OPS) Organización Panamericana de Salud

(PLG) Plasminógeno

(PLGA) Ácido poli(láctico-co-glicólico) (si quieres incluirlo también)

(PAMPs) Patrones moleculares asociados a patógenos

(PRRs) Receptores de Reconocimiento de Patrones

(RGDS) Remote Global Distribution System

(ROS) Especies reactivas de oxígeno

(SARS-CoV-2) Coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo

(TLR) Receptores tipo Toll

(TNF- $\alpha$ ) Factor de Necrosis Tumoral alfa

(VLP) Partículas similares al virus

(VIH) Virus de Inmunodeficiencia Humana

(VPH) Virus de Papiloma Humano

(XX) Siglo veinte

(OMS) Organización Mundial de la Salud

(ISCOM) Complejo inmunoestimulante

# **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. Introducción**

El presente trabajo de graduación tiene como objetivo analizar, mediante revisión bibliográfica, el potencial de las nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvantes en vacunas. Se realizará una revisión crítica del mecanismo inmunológico, la eficacia, las aplicaciones clínicas y los posibles riesgos toxicológicos. Además, se compararán los beneficios de estas nanopartículas en contraste con los adyuvantes convencionales.

Las nanopartículas se clasifican principalmente en dos tipos: orgánicas e inorgánicas. Dentro del grupo de las inorgánicas se destacan las nanopartículas de plata, reconocidas por su efecto antiviral. Algunos estudios han comprobado que esta propiedad se debe a su capacidad para interferir e impedir la entrada del virus a las células. Esta acción ha sido observada específicamente en el caso del virus SARS-CoV-2, donde se evidenció su eficacia en limitar el proceso de infección viral<sup>1</sup>.

Las nanovacunas funcionan en base al anclaje de un antígeno sobre la superficie de una nanopartícula. El tipo de antígeno se selecciona a partir del microorganismo patógeno que se busca atacar, y una vez que se ha unido a la nanopartícula, esta lo transporta hacia células específicas, protegiéndolo durante el trayecto hasta que llega al sitio donde debe ejercer su acción. Este anclaje puede lograrse mediante diferentes mecanismos, como el uso de moléculas conectoras o a través de interacciones electrostáticas, que permiten que el antígeno se adhiera adecuadamente a la superficie de la nanopartícula para cumplir su función de forma eficaz<sup>2</sup>.

## **1.2. Planteamiento del Problema**

Las infecciones virales respiratorias en la historia documentan cuatro pandemias que impactaron una importante carga económica y sanitaria a nivel mundial, que se presentan de manera recurrente esto debido a su deriva o cambio antígeno y saltos en las especies. Según Organización Mundial de la Salud reporta que alrededor de Mil millones de personas son

afectados por enfermedades o virus respiratorios causando entre doscientos noventa y seiscientos cincuenta muertes al año. La vacunación es un método efectivo y rentable para la prevención de pandemias: sin embargo, la efectividad de estas varía entre un 10 a 60% provocado por las recombinaciones de nuevas cepas<sup>3-4</sup>.

Las vacunas compuestas con adyuvantes los cuales mejoran la respuesta inmunitaria aumentando la efectividad, entre los más tradicionales como las sales de aluminio son limitadas en capacidad moduladora y inmunización a largo plazo. En este contexto las nanopartículas se presentan como una opción prometedora debido a sus propiedades fisicoquímicas. Estas pueden imitar los patrones moleculares asociados a los patógenos (PAMPs) y activar los receptores inmunes (PRRs), estimulando la respuesta innata y adaptativa<sup>5</sup>.

La vacunología es el concepto que integra la utilización de nanotecnología en las vacunas, se emplea para mejorar el procesamiento del antígeno o adyuvante inmunoestimulante. Entre los tipos de nanopartículas se encuentran las poliméricas, inorgánicas, orgánicas, liposomas, complejo inmunoestimulante (ISCOM) y partículas similares al virus (VLP). Las nanopartículas que se han estudiado ampliamente por su capacidad biodegradable y biocompatibilidad son las poliméricas como PLG y PLGA las cuales se destacan por la captación del antígeno para transportarlo en ciertas células; asimismo están las inorgánicas en la cual se destacan las nanopartículas de Oro en vacunas como transportador del antígeno derivado del virus como el de la gripe<sup>6-7</sup>.

El rápido avance de la nanotecnología ha permitido explorar nuevas estrategias para optimizar la eficacia de las vacunas, especialmente ante el desafío que representan las infecciones virales emergentes y la limitada capacidad inmunoestimulante de adyuvantes tradicionales como las sales de aluminio. En este contexto, las nanopartículas han surgido como plataformas prometedoras debido a su capacidad para modular la respuesta inmunitaria, mejorar la presentación antigénica y favorecer una inmunidad más robusta y duradera. No obstante, persiste la necesidad de comprender de manera integral cómo los diferentes tipos de nanopartículas actúan como adyuvantes, cuáles son sus mecanismos

inmunológicos y qué aplicaciones clínicas han demostrado mayor efectividad. Por ello, la presente investigación se orienta a responder la pregunta: ¿Cuál es el potencial de las nanopartículas de plata como adyuvantes en vacunas en términos de sus mecanismos inmunológicos y sus aplicaciones clínicas, según la evidencia científica publicada entre abril y noviembre de 2025?

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. Objetivo General:**

Analizar, el potencial de las nanopartículas de plata como adyuvantes en vacunas, considerando sus mecanismos inmunológicos, eficacia y aplicaciones clínicas.

#### **1.3.2. Objetivos Específicos**

- Describir los mecanismos inmunológicos implicados en el uso de nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvantes en vacunas.
- Comparar la eficacia inmunológica de las nanopartículas de plata frente a otros adyuvantes tradicionales, según la literatura científica actual.
- Identificar los riesgos toxicológicos y limitaciones reportados sobre el uso de nanopartículas de plata en formulaciones vacunales.

### **1.4. Justificación**

Los acontecimientos recientes destacan el impacto del COVID-19, subrayando la necesidad de fortalecer los esquemas de inmunización colectiva y la educación sobre vacunas. En Costa Rica, la mortalidad durante los primeros dos años de la pandemia alcanzó un 15%, afectando principalmente a adultos mayores de 58 años. No obstante, este porcentaje disminuyó gracias a la implementación de medidas sanitarias como el distanciamiento físico, la higiene reforzada y las campañas de vacunación. Estos resultados evidencian la

importancia de mantener estrategias preventivas sólidas ante futuras amenazas epidemiológicas<sup>8</sup>.

En este contexto, la aplicación de vacunas permite alcanzar la inmunización colectiva, un mecanismo esencial para evitar el resurgimiento de enfermedades previamente controladas como el sarampión o la viruela y para mitigar el impacto de futuras pandemias. Esta protección generalizada beneficia especialmente a grupos vulnerables como personas inmunosuprimidas, niños y adultos mayores con comorbilidades. Las vacunas actúan activando el sistema inmunológico e induciendo anticuerpos capaces de reconocer y combatir versiones atenuadas o inactivas del patógeno. Así, la vacunación sigue siendo una herramienta clave para la salud pública<sup>9</sup>.

En concordancia con el fortalecimiento de la vacunación, el manual de la OPS sobre vigilancia de la seguridad de vacunas enfatiza la importancia de monitorear continuamente los posibles eventos adversos. Esto es especialmente relevante cuando se introducen nuevos componentes como adyuvantes. La vigilancia incluye la identificación de reacciones inmunológicas inusuales mediante farmacovigilancia activa, análisis de causalidad y notificación de ESAVI, con el fin de reforzar la confianza pública y garantizar la seguridad de las vacunas. Este seguimiento permanente permite evaluar su efectividad con base en información actualizada<sup>10</sup>.

A raíz del impacto global del COVID-19, se intensificó la necesidad de avanzar en el desarrollo y perfeccionamiento de vacunas, priorizando la inclusión de adyuvantes capaces de mejorar la respuesta inmunológica. La integración de estos compuestos busca incrementar la eficacia, acelerar la protección y prolongar la inmunidad frente a los antígenos, fortaleciendo así las estrategias de vacunación a nivel mundial. Esto ha impulsado la investigación de nuevas formulaciones que permitan optimizar los resultados inmunológicos en diversas poblaciones<sup>11</sup>.

Un ejemplo de dichos avances son las vacunas de ARNm contra COVID-19, como Pfizer-BioNTech y Moderna, que emplean nanopartículas lipídicas para encapsular el ARNm

y protegerlo de la ribonucleasa hasta su llegada al sitio de acción. Su morfología rígida y estabilidad de carga facilitan el ingreso en las células, permitiendo que el ARNm produzca la espícula del virus necesaria para inducir la respuesta inmune. Estas vacunas demostraron una eficacia aproximada del 95%. Lo anterior evidencia el papel fundamental de la nanotecnología en el éxito de estas plataformas vacunales<sup>12</sup>.

En relación con este avance, Turbica et al. señalan que las nanopartículas, debido a su tamaño nanométrico y elevada reactividad superficial, pueden interactuar directamente con el sistema inmune innato. Estas interacciones pueden generar inflamación, inmunosupresión o autoinmunidad, dependiendo de propiedades como tamaño, carga y formación de coronas proteicas. Son captadas por macrófagos y células dendríticas, modifican su fenotipo, inducen secreción de citoquinas y activan el inflamasoma. Asimismo, pueden actuar como señales de peligro (NAMPs), favoreciendo la activación de linfocitos T mediante la maduración de células presentadoras de antígeno<sup>13</sup>.

Por otro lado, los adyuvantes desempeñan un papel esencial en la estimulación de la inmunidad innata mediante la activación de leucocitos, citoquinas y mediadores inflamatorios, lo que puede provocar reactogenicidad. Aunque no se ha demostrado una relación directa entre adyuvancia y autoinmunidad, la variabilidad de las respuestas según edad y sexo resalta la importancia de desarrollar adyuvantes de precisión que garanticen seguridad y eficacia. Además, los avances en modelos in vitro humanos y en biología de sistemas están permitiendo identificar biomarcadores que optimicen el perfil inmunogénico y toxicológico de estos compuestos<sup>14</sup>.

De forma complementaria, se entiende que los adyuvantes funcionan activando la inmunidad innata a través de leucocitos, citoquinas y mediadores inflamatorios, procesos que pueden generar reacciones locales o sistémicas. A pesar de que no se ha identificado una relación causal entre adyuvancia y autoinmunidad, la variabilidad inmunitaria entre individuos refuerza la necesidad de diseñar adyuvantes adaptados a características poblacionales específicas. Los avances en biología de sistemas y modelos celulares continúan contribuyendo a la identificación de biomarcadores clave para mejorar su seguridad<sup>15</sup>.

En cuanto al desarrollo de nuevas vacunas, la nanotecnología ha permitido avances significativos mediante la creación de sistemas de administración más dirigidos, de absorción facilitada y con protección frente a la degradación prematura. Las nanopartículas, cuyo tamaño oscila entre 1 y 100 micras, pueden ser captadas por células fagocíticas como macrófagos y células dendríticas, favoreciendo la activación de la respuesta inmune. Este tipo de formulaciones contribuye a mejorar la eficacia y durabilidad de la inmunización<sup>16</sup>.

Por ejemplo, las vacunas de ARNm contra el COVID-19 comercializadas por las industrias comerciales de Pfizer BioNTech y moderna con nanopartículas lipídicas con la función de encapsular el ARNm en la ribonucleasa para transportarlo al sitio de acción, su morfología rígida y estabilidad de carga, facilita el ingreso en las células. Cada nanogota contiene el ARNm por lo que la grasa se encarga de crear la espícula del virus que le otorga la capacidad de ingreso en las células pulmonares debido a esta defensa se evita el ingreso. La eficacia reportada de estas vacunas es de un 95% aproximadamente<sup>17</sup>.

Dentro de los adyuvantes utilizados, se encuentran alternativas inorgánicas como las sales de aluminio, que inducen una respuesta inmune tipo humoral predominante, aunque presentan limitaciones en la estimulación celular. Por ello, se han desarrollado nuevas opciones como las nanopartículas de fosfato de calcio que generan una respuesta más equilibrada y las nanopartículas de oro, reconocidas por su estabilidad y su capacidad para modular la respuesta inmune en función de su tamaño o forma. Estas alternativas ofrecen posibilidades prometedoras para la formulación de vacunas más completas<sup>18</sup>.

Asimismo, estudios recientes sobre nanopartículas de oro destacan su potencial terapéutico, diagnóstico y antiviral frente al SARS-CoV-2. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la replicación viral mediante su unión a la proteína S del virus por puentes disulfuro. Combinadas con péptidos, han demostrado aumentar la inmunogenicidad, aunque su toxicidad depende del tamaño de partícula y de la vía de administración. Aun así, se ha observado baja acumulación hepática, lo que favorece su perfil de aplicación<sup>19</sup>.

Paralelamente, las nanopartículas de plata (AgNPs) se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades bacterianas y virales, gracias a su toxicidad selectiva contra microorganismos. Se han estudiado como alternativas frente al SARS-CoV-2, dado que pueden adherirse a la membrana celular y alterar su permeabilidad y funciones respiratorias. Su mecanismo se asemeja a la inactivación del ADN en bacterias mediante la unión de iones de plata a grupos tiol. Se ha observado una mayor eficacia en virus respiratorios<sup>20</sup>.

Los estudios han demostrado que las AgNPs no solo son eficaces contra el SARS-CoV-2, sino también contra influenza, VIH y virus del herpes. Su acción se basa en la inhibición de la replicación viral o la inducción de muerte celular. No obstante, factores como el tamaño y las modificaciones superficiales afectan su biocompatibilidad y actividad antiviral. Además, concentraciones superiores a 20 ppm pueden generar citotoxicidad, por lo que se requiere equilibrar adecuadamente eficacia y seguridad durante su aplicación<sup>21</sup>.

Finalmente, investigaciones como “Modulation of Innate Immune Toxicity...” señalan que, aunque las AgNPs se utilizan ampliamente en productos médicos, pueden inducir inmunotoxicidad significativa dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas. En modelos como el pez cebra se ha observado toxicidad inmune, malformaciones y letalidad asociadas a su exposición. Estos efectos están vinculados principalmente al tamaño, la carga y el recubrimiento de las nanopartículas, resaltando la necesidad de optimizar su diseño para reducir riesgos y mejorar su potencial de aplicación inmunológica<sup>22</sup>.

De manera sintetizada, se evidencia que el sistema de vacunación influye significativamente en la salud pública del país, destacándose logros como la erradicación de enfermedades inmunoprevenibles y el control de la reciente pandemia. Sin embargo, persisten retos como la reaparición de enfermedades y la necesidad de ampliar los esquemas vacunales. Por ello, es fundamental avanzar hacia la integración de nuevas tecnologías, como las nanopartículas, que permitan mejorar la eficacia, rapidez y calidad de la respuesta inmunológica en futuras vacunas.

## **1.5. Antecedentes**

### **1.5.1. Antecedentes Históricos**

Boner, J., et al. (2013), en su estudio realizado en Washintong Estados Unidos, con el titulo de Interlaboratory Evaluation of Rodent Pulmonary Responses to Engineered Nanomaterials: The NIEHS Nano GO Consortium, en una evaluación interlaboratorio con ratones evaluaron los riesgos toxicológicos del uso de nanomateriales en humanos.

Se aplico una metodología experimental basada en interlaboratorios estandarizados para evaluar la toxicidad de los nanomateriales en roedores, realizando una comparativa con reproducibilidad entre los laboratorios. En los resultados obtenidos se observó Variabilidad interlaboratorio en la respuesta a TiO<sub>2</sub>, aunque los patrones de toxicidad fueron consistentes y una alta concordancia en la respuesta inflamatoria frente a MWCNTs entre todos los laboratorios<sup>23</sup>.

El estudio proporciona un modelo sólido y validado para la evaluación de la toxicidad de nanomateriales en organismos vivos. Aunque su enfoque principal es la toxicidad pulmonar tras exposición respiratoria, destaca la importancia de conocer y evaluar los riesgos toxicológicos de las nanopartículas. Además, de plantear la abertura de la eficacia y seguridad de las nanopartículas de plata a nivel inmunológico<sup>23</sup>.

Awate, S., et al. (2013), en su estudio en Canadá, Mechanisms of action of adjuvants, donde se evaluó el mecanismo por el que actúan los adyuvantes en base a los estudios de la última década resumiendo los avances recientes encontrados en los estudios.

Se empleo una metodología cualitativa de revisión bibliográfica, se analiza la aplicación de vacunas durante la última década sobre el uso racional de las vacunas y los mecanismos atribuidos a los adyuvantes, dirigiendo los avances en vacunología en el desarrollo de adyuvantes combinados para la activación innata. La implementación de estos adyuvantes agonistas PRR y particulados se busca tanto potencia, calidad y cantidad de respuesta, además de a futuro aprobarse nuevos adyuvantes<sup>24</sup>.

Este antecedente ejemplifica como la investigación para la implementación de adyuvantes en vacunas para potenciar la efectividad de estos se ha iniciado desde años atrás, además se plantea como la integración de nuevos adyuvantes aprobados con mecanismos definidos pueden influir en la inmunogenicidad colectiva. Además, se destaca como los adyuvantes potencian la efectividad de las vacunas y pueden influir en la cantidad de respuesta por parte del sistema inmune<sup>24</sup>.

Coffman, R., et al. (2010), en su estudio en Estados Unidos, titulado *Vaccine Adjuvants: Putting Innate Immunity to Work*, enfocada en delinear los mecanismos innatos por los cuales los adyuvantes median sus efectos, destacando cómo pueden usarse para influir en la magnitud y alterar la calidad de la respuesta adaptativa.

El método de investigación se basó en la revisión científica por medio del análisis y síntesis crítico de vastas investigaciones existentes, examinando estudios preclínicos y clínicos. Donde se emplearon modelos animales como primates (no humanos) y ratones; en estudios in vitro. Se plantean los diversos adyuvantes que ejercen un estímulo en el sistema inmune innato para así aumentar la respuesta vacunal en los sujetos<sup>25</sup>.

Este estudio establece el estímulo que generan los adyuvantes en el sistema inmune innato por medio de diversos mecanismos de acción, como en el caso de la interacción con los receptores PRR de reconocimiento establecido en los adyuvantes de aluminio y emulsiones, esto abriendo la brecha sobre un punto de inicio para plantear el posible mecanismo por el que pueden actuar los AgNPs<sup>25</sup>.

Según Yang, E., et al., (2012), en su estudio realizado en Corea Sur que se titula *Inflammasome formation and IL-1 $\beta$  release by human blood monocytes in response to silver nanoparticles*, en el que se investiga el efecto inmunológico de las AgNPs en el estímulo del sistema inmune innato por medio de monocitos primarios de sangre; además de definir los mecanismos de inflamación de inflamasoma.

La metodología aplicada en este estudio es experimental, se destaca la aplicación de las nanopartículas de plata en la medicina; estas NPs pueden trasladarse por torrente

sanguíneo para ingresar en los macrófagos a monocitos. Los AgNPs, moduladores del sistema inmune, puede activar la respuesta inmune innata. Se logra concluir en los datos obtenidos como los AgNPs estimulan el sistema inmune innato por medio de la liberación de IL-1B que es una citocina proinflamatoria que modula esta respuesta<sup>26</sup>.

Este artículo refuerza la acción de las nanopartículas de plata en el estímulo del sistema inmune generando un sistema inmune en una forma activa, también se destaca como estos pueden conllevar una respuesta proinflamatoria planteando como los diseños de los AgNPs deben realizarse con ajustes como tamaño, forma o recubrimiento. Asimismo, los AgNPs cuentan con hallazgos que le atribuyen una capacidad para una activación sinérgica inmunitaria; a pesar de los años estos aportes siguen en estudio para sustentar la aplicación de los AgNPs en la nanomedicina de manera segura y eficaz<sup>26</sup>.

Xu, Y., Tang, H., et al.(2013), en china realizaron un estudio nombrado Evaluation of the adjuvant effect of silver nanoparticles both in vitro and in vivo, en búsqueda de investigar el efecto de las nanopartículas de plata como adyuvante inmunológico mediante un estudio in vivo y in vitro.

En el estudio se aplicó una metodología cualitativa basada en evidencia y análisis de datos numéricos para evaluar la efectividad como adyuvantes, según la recopilación se determina que los AgNPs cuentan con una alta efectividad como adyuvantes que funcionen como potenciadores y activadores del sistema inmune. El efecto en el sistema inmune se asoció a los IgG1/IgG2a y la IgE específica de antígeno, lo que indica que las AgNPs provocaron respuestas inmunes sesgadas hacia Th2<sup>27</sup>.

En la investigación en el 2013 se evidencia el efecto de las nanopartículas de plata potente como adyuvante, sustentado con un fuerte activación y potencia en la respuesta inmune. En los datos numéricos que se obtuvieron se resalta como a nivel sanguíneo los valores de IgG del antígeno se inclinan al Th2, asimismo son nanopartículas tolerogénicas. Esto establece como los AgNPs son potentes adyuvantes que pueden beneficiar en la vacunología<sup>27</sup>.

Gustafson, H.H., Casper, D., et al. (2015), en Estados Unidos se desarrolló un estudio nombrado Nanoparticle uptake: The phagocyte problema, basado en un estudio in vivo en la búsqueda de la profundización de las interacciones entre los nanomateriales y macrófagos biológicos.

La metodología empleada es una revisión cualitativa basada en el análisis literario, los nanomateriales tienen gran potencial para generar avances médicos en campos farmacológicos, vacunología y sistemas teranósticos pero con limitaciones como la interacción entre partículas y el huésped. Las nanopartículas son procesadas por los macrófagos del huésped son las principales células donde son captadas de la sangre circulante, tejidos y macrófagos<sup>28</sup>.

La evidencia descrita en el análisis plantea las dificultades que se requieren enfrentar y sobreponer para el desarrollo de materiales médicos con nanopartículas, tomándolos en cuenta para el diseño, con el conocimiento de estas limitaciones se facilita el desarrollo de avances médicos que tomen en cuenta estas para la mejora de productos más seguros, eficaces y potencia clínica<sup>28</sup>.

Mckee, A., MacLeod, M., Marrack, P., Kappler, J., (2010), en su estudio titulado Immune mechanisms of protection: ¿can adjuvants rise to the challenge?, desarrollado en Reino Unido. Se enfocó en el análisis de los mecanismos inmunológicos mediante los cuales los adyuvantes modulan la respuesta inmune en las vacunas humanas, identificando los tipos de respuesta adaptativa generada y su impacto en la eficacia protectora contra distintos patógenos.

Con una metodología cualitativa de análisis bibliográfico, comparando los hallazgos en influenza, tuberculosis, hepatitis B, y malaria, con especial énfasis en los tipos de células inmunes activadas, los perfiles de citoquinas inducidas y la generación de memoria inmunológica. Los adyuvantes se definen como importantes inductores inmunitarios ya que modulan la respuesta tanto humoral como celular, además la inflamación causada por los adyuvantes influye en la calidad, magnitud y localización de las células T<sup>29</sup>.

Los hallazgos destacan la importancia de los adyuvantes en la mejora de las respuestas inmunológicas, particularmente en el contexto de las vacunas subunitarias, que por sí solas muestran una respuesta limitada. Este enfoque subraya cómo los adyuvantes pueden desempeñar un papel crucial al optimizar la activación y efectividad del sistema inmunitario, ampliando así el potencial de las estrategias vacunales modernas<sup>29</sup>.

Kiruba, D., et al. (2010), en su estudio titulado Toxicity and immunological activity of silver nanoparticles llevado a cabo en Estados Unidos busco evaluar la toxicidad biológica y la actividad inmunológica de las nanopartículas de plata (AgNPs), incluyendo su distribución biológica y los posibles efectos adversos en el sistema inmunológico.

El estudio se fundamenta en una revisión bibliográfica científica, analizando diversos modelos experimentales tanto in vivo como in vitro, con un enfoque en biodistribución, toxicidad celular, respuesta inmunitaria y mecanismos moleculares. Se concluye que los AgNPs tienen la capacidad de modular el sistema inmune, ya sea estimulándolo o suprimiendo sus funciones, lo que les confiere un potencial como adyuvantes. Sin embargo, también pueden generar efectos adversos debido a su biodistribución, lo que puede derivar en una acumulación en órganos y, en consecuencia, toxicidad sistémica<sup>30</sup>.

Se destaca que, debido a su pequeño tamaño y alta reactividad superficial, las AgNPs pueden atravesar barreras biológicas y acumularse en órganos inmunológicamente relevantes como el bazo y los ganglios linfáticos, interactuando directamente con células del sistema inmune. Estas partículas han mostrado la capacidad de inducir inflamación, activar respuestas inmunes innatas, alterar la producción de citoquinas, y en ciertos casos, generar inmunosupresión; características como el tamaño, forma, recubrimientos superficiales y dosis determinan su grado de toxicidad e inmunoadtividad<sup>30</sup>.

Chaloupka, K., Malam, Y., Seifalian, A., (2010), en su estudio desarrollado en Reino Unido nombrado Nanosilver as a new generation of nanoproduct in biomedical applications, con el objetivo de evaluar las aplicaciones biomédicas de los AgNPs se abordan las

propiedades atribuidas como antibacteriano, cicatrizante, antiinflamatorio, métodos de síntesis y viabilidad clínica con respecto a su toxicidad.

Su metodología consistió en una revisión bibliográfica de estudios previos hasta el año 2010, que incluían investigaciones in vivo e in vitro realizadas en modelos animales, tejidos y células. Los AgNPs demostraron propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y aceleradoras de la cicatrización, observándose efectos en partículas con tamaños que oscilaban entre 1 y 100 nm. Aunque ya existen dispositivos médicos que emplean estas partículas como recubrimiento, persisten riesgos que incluyen daños al ADN, alteraciones en proteínas y generación de radicales libres<sup>31</sup>.

La toxicidad está relacionada con el tamaño de la partícula, estableciéndose un límite de 1 a 10 nm para maximizar los beneficios de los AgNPs y minimizar los efectos secundarios. Además, se destaca la relación entre superficie y volumen por sus implicaciones en las interacciones biomoleculares<sup>31</sup>.

Martínez Gutiérrez, F., et al.(2012), su estudio colaboratorio University of British Columbia, University of Manitoba e Instituto Politécnico Nacional en México desarrollándose en México y Canadá, titulada Antibacterial activity, inflammatory response, coagulation and cytotoxicity effects of silver nanoparticles basada en el objetivo de Evaluar los efectos antibacterianos, inflamatorios, sobre la coagulación y la citotoxicidad de nanopartículas de plata (AgNPs) de 24 nm en bacterias clínicas, células inmunes (macrófagos) y plasma humano.

Este estudio se llevó a cabo mediante una metodología experimental cuantitativa analítica que incluyó la sintetización de AgNPs de 24 nm con ensayos in vitro que exponían bacterias clínicas. Los AgNPs de este tamaño mostraron actividad antibacteriana contra bacterias resistentes y presentaron un índice moderado de inhibición en la coagulación, principalmente en la vía intrínseca. Se recomienda precaución debido a sus posibles efectos inmunológicos y hematológicos<sup>32</sup>.

Se muestra cómo las AgNPs de 24 nm interactúan directamente con bacterias y células inmunes, generando tanto efectos antibacterianos como respuestas inflamatorias. Esta evidencia permite comprender cómo estas nanopartículas pueden estimular o modificar la inmunidad innata. Además, sus efectos sobre coagulación y citotoxicidad ayudan a identificar riesgos biológicos que deben considerarse al evaluar su posible uso como adyuvantes en vacunas<sup>32</sup>.

### **1.5.2. Antecedentes Internacionales**

Silva, A., Peres, C., et al. (2017), en su estudio en Portugal y Israel, se evalúa el conocimiento de las nanopartículas (NPs) en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas y a su acción o interacción con las células inmunes innatas, enfocando en la activación de receptores, se busca guiar el diseño de nanomedicinas que puedan dirigirse a células específicas, mejorando su eficacia clínica y minimizando los efectos toxicológicos no deseados.

Su estudio se enfocó en una metodología de revisión bibliográfica con búsqueda de información o literatura científica. Se analiza la interacción de receptores de reconocimiento de patrones y el inflasoma con los NPs, además de la influencia de los sistemas biológicos en el efecto producido en las células inmunes. El estudio destacó la interacción de las NPs y células inmunes innatas brindando propiedades dinámicas<sup>33</sup>.

Este estudio aborda la comprensión crucial sobre las propiedades fisicoquímicas y superficiales de los NPs, además de cómo actúan con el sistema inmune innato. Esto permite superar las limitaciones en la aplicación clínica como las posibles afectaciones con complejos sistemas bilógicos; este puede guiarnos a modelos más seguros y eficaces<sup>33</sup>.

Cronin, J., et al. (2020), en Estados Unidos en la investigación Nanomaterials and Innate Immunity: A Perspective of the Current Status in Nanosafety se evaluó como los nanomateriales diseñados en EMNS interactúan con el sistema inmune innato con respecto a los mecanismos moleculares y celulares.

La investigación utilizó una revisión bibliográfica crítica sobre la relación entre los nanomateriales y el sistema inmune innato, excluyendo metaanálisis y datos experimentales. Con el tiempo, el uso de ENMs creció, afectando indirectamente al sistema inmune innato, especialmente en su eliminación por macrófagos y monocitos. El efecto y prevalencia de los ENMs en el organismo dependen del tamaño, recubrimiento y superficie, regulando estos aspectos puede promover la tolerancia y la inmunogenicidad<sup>34</sup>.

Comprender el comportamiento de los nanomateriales en la inmunidad innata ayuda a diseñar AgNPs que generen respuestas inmunes deseadas sin causar inflamación o inmunotoxicidad. En la investigación se estableció como los ENMs interactúan con el sistema inmune innato por medio de las células macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y como el control de aspectos fisicoquímicos pueden determinar el procesamiento y la identificación por el sistema inmune innato<sup>34</sup>.

Dacoba, T., Olivera., A., et al. (2017), en su estudio realizado en España, nombrado *Modulating the immune system through nanotechnology*, basado en la búsqueda de explorar cómo las propiedades de los nanosistemas pueden ser ajustadas para modular el sistema inmune y generar diversas respuestas inmunológicas, ya sea activando el sistema inmune para una respuesta específica o induciendo inmunotolerancia.

La Metodología empleada en este artículo se basó en la revisión de la literatura científica analizando las formulaciones basadas en nanotecnología para la activación y generador de tolerancia, además, establece como la modulación del sistema inmune es la base de nuevas y prometedoras terapias para enfermedades prevalentes y/o graves como el cáncer, el VIH y la diabetes tipo 1. También se establece la influencia como las características fisicoquímicas de las NPs influyen en la interacción con las células del sistema inmune<sup>35</sup>.

La relevancia de este estudio con mi tema radica desde el enfoque en el desarrollo, diseño y aplicación de la nanomedicina en la inmunología, además de como la modulación del sistema inmune por medio de los NPs genera diversas respuestas inmunes, inmunotolerancia o una respuesta específica. Representa estrategia de vanguardia para

nuevas y prometedoras terapias; comprender cómo las nanopartículas imitan el tamaño de microorganismos o incorporan moléculas clave permite un diseño racional para dirigir el efecto deseado<sup>35</sup>.

En su estudio Serra y Santamaria, (2015)., realizado en Canadá, titulado Nanoparticle-based autoimmune disease therapy, se centró en el análisis de las terapias basadas en nanotecnología se diseñaron para promover la tolerancia inmune para lograr la meta de inmunidad sin comprometer la inmunidad requerida contra infecciones y tumores.

La metodología aplicada se basó en revisiones bibliográficas que se enfocaban en nanotecnología que mejorara las terapias contra antígenos, empleando un mecanismo de supresión sistemática o local de las células presentadoras de antígeno. En el análisis se concluye como la nanotecnología ofrece una alternativa novedosa, prometedora y adaptable contra enfermedades autoinmunes<sup>36</sup>.

Este análisis plantea como los tratamientos como los ligandos peptídicos alterados (APLs) han mostrado baja predictibilidad y efectos adversos graves; en contraste, las nanopartículas permiten una modulación inmune más específica y segura. Así mismo, se destaca la versatilidad de las nanopartículas como vehículos inmunoterapéuticos, para poder entregar los antígenos de forma dirigida a APCs o células T, aumentando la eficacia y reduciendo toxicidad sistémica<sup>36</sup>.

Coutiño EMR, Ávila Lagunes L y Arroyo Helguera O (2017), en un estudio realizado en México, revisaron el estado del arte sobre la toxicidad general, los mecanismos de entrada y los efectos de estrés oxidativo de las nanopartículas de plata (AgNPs), considerando su impacto en la salud humana.

Basados en múltiples estudios in vitro e in vivo, los autores describieron cómo las AgNPs pueden atravesar barreras biológicas (dermis, pulmones, tracto digestivo) y provocar generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), daño al ADN, disrupción membranal e inflamación. Asimismo, destacaron que las AgNPs inducen citoquinas proinflamatorias (por

ejemplo, TNF- $\alpha$ , IL-6) activando macrófagos y otras células inmunes, lo que podría generar respuestas inmunotóxicas o autoinmunes<sup>37</sup>.

Este antecedente es fundamental para la investigación, ya que proporciona una base sobre los riesgos toxicológicos y mecanismos de inmunotoxicidad de las AgNPs. Reconoce la necesidad de estandarizar protocolos para evaluar seguridad en aplicaciones vacunales, donde las nanopartículas deben estimular el sistema inmune sin causar efectos adversos excesivos<sup>37</sup>.

Noga, M., Milan, J., Jurowki, K., Frydrych, A., (2023), en un estudio desarrollado en Polonia en el Laboratorio de Investigación y Análisis Toxicológicos Innovadores de la Universidad de Rzeszów, donde se analizó el progreso en la investigación sobre las Nanopartículas de Plata (AgNPs) con respecto a su síntesis, aplicaciones y seguridad toxicológica por medio de una investigación in vivo e in vitro.

Basada en una metodología de revisión cualitativa tipo documental con una narrativa crítica, con información reciente de publicaciones científicas sobre las nanopartículas de plata empleando como modelos animales (ratones y ratas) y celulares (humanas, animales y bacterias), se concluyó que los AgNPs a pesar de sus múltiples beneficios y alto potencial biomédico conlleva una dependencia con control preciso de sus propiedades fisico-químicas y del desarrollo de métodos de síntesis sostenibles y biocompatibles, como síntesis verde<sup>38</sup>.

Lo anterior, muestra que las propiedades fisicoquímicas de los AgNPs influyen en la interacción con el sistema inmune. Aspectos como tamaño, forma y carga de la partícula afectan a las células presentadoras de antígenos (APCs). Los AgNPs son más específicos y personalizados en la entrega comparados con otros adyuvantes tradicionales. La toxicidad depende de la dosis administrada y las características fisicoquímicas de los AgNPs<sup>38</sup>.

Kiseleva, I., Farroukh, M., et al. (2020). Anti-Influenza Effect of Nanosilver in a Mouse Model, en Rusia, evaluó el efecto protector de AgNPs frente a influenza A en ratones, según el modelo “virocell”.

Al aplicar AgNPs antes y durante la infección, lograron un índice de protección del 60–70 % y extensión de la vida media, sin disminuir la replicación viral significativamente<sup>39</sup>.

Este antecedente muestra que las AgNPs pueden ofrecer protección significativa mediante modulaciones metabólicas, lo que refuerza su utilidad como plataforma antiviral adyuvante, más allá de inmunogenicidad clásica<sup>39</sup>.

Deng et al. (2023), en un estudio realizado en China, titulado *Circulating tumor cell isolation for cancer diagnosis and prognosis (CTCs)*, las cuales son fundamentales para el diagnóstico y monitoreo del cáncer.

Los autores emplearon nanopartículas poliméricas funcionalizadas con ácido hialurónico (HA) que se unen específicamente a los receptores CD44, altamente expresados en muchas CTCs. Se utilizó un enfoque experimental *in vitro* e *in vivo* para evaluar la especificidad, eficiencia de captura y aplicabilidad clínica de esta tecnología. Los resultados demostraron una alta especificidad en la captura de CTCs en líneas celulares tumorales humanas y modelos murinos, y también permitieron distinguir eficazmente entre pacientes con cáncer y sujetos sanos. Asimismo, la técnica mostró potencial para el aislamiento no invasivo de CTCs mediante una plataforma de detección fluidica<sup>40</sup>.

Esta investigación proporciona un modelo innovador de detección y captura de CTCs basado en biotecnología de nanopartículas. Además, establece una base sólida para explorar nuevas herramientas diagnósticas en oncología, así como para el desarrollo de plataformas no invasivas que mejoren la sensibilidad y especificidad del monitoreo clínico en pacientes con cáncer<sup>40</sup>.

Freitas, et al. (2025), en un estudio realizado en Brasil, *Biogenic silver nanoparticle as an adjuvant in an S1 subunit recombinant vaccine*.

El estudio *Cuantitativo Experimental*, consistió en la producción recombinante de la proteína S1 en *Escherichia coli*, la formulación con bio-AgNPs, y su comparación con una formulación con Alhydrogel, un adyuvante convencional. Se realizaron pruebas de

reactividad antigénica con sueros humanos y ensayos en ratones BALB/c para evaluar la inmunogenicidad humoral y celular. Los resultados indicaron que ambas formulaciones indujeron títulos elevados de anticuerpos (hasta diluciones de 1:51 200). En cuanto a la respuesta celular, la formulación con bio-AgNPs promovió una producción significativa de IL-10, mientras que la formulación con Alhydrogel indujo tanto IL-10 como TNF- $\alpha$ <sup>41</sup>.

El estudio demuestra que las nanopartículas biogénicas pueden funcionar como adyuvantes eficaces en vacunas subunitarias, ofreciendo una alternativa innovadora y potencialmente más accesible que los adyuvantes tradicionales. Aporta una base metodológica y científica para el desarrollo de tecnologías de vacunación más seguras y eficientes a nivel global<sup>41</sup>.

Bai et al. (2024), en un estudio realizado en China, Nanoplatfrom Based Intranasal Vaccines: Current Progress and Clinical Challenges, enfocadas en mejorar la prevención de enfermedades respiratorias, especialmente la COVID-19.

El estudio es una revisión detallada de investigaciones preclínicas y clínicas sobre vacunas intranasales, con énfasis en aquellas formuladas con nanomateriales como liposomas, polímeros, nanopartículas inorgánicas y proteínas recombinantes. Los autores destacaron que estas plataformas ofrecen ventajas como mayor estabilidad antigénica, liberación sostenida y mejor adhesión a la mucosa nasal. También señalaron desafíos pendientes, como la variabilidad en la respuesta inmunitaria y las limitaciones regulatorias para su aplicación masiva en humanos<sup>42</sup>.

Montero (2024) et al. (2024), en un estudio realizado en Chile, Two centuries of vaccination: historical and conceptual approach and future perspectives, centrada en la aplicación generalizada de las vacunas para el control de infecciones.

Empleando un método de revisión narrativa, se busca que, a futuro, se espera que la investigación en vacunas avance en varias direcciones clave. Se perfeccionarán las plataformas actuales y los adyuvantes para mejorar la eficacia y seguridad frente a distintos patógenos y poblaciones. Las vacunas de ARNm se expandirán hacia nuevas enfermedades

gracias a su producción rápida y adaptable, los avances en inmunología permitirán diseñar vacunas más específicas y adaptadas a cada necesidad o patógeno<sup>43</sup>.

La investigación sobre vacunas con nanopartículas de plata como adyuvante se alinea directamente con las proyecciones futuras del campo de la vacunología. En primer lugar, el perfeccionamiento de adyuvantes para mejorar la inmunogenicidad de vacunas inactivadas o de subunidades es una de las principales áreas de avance. Las nanopartículas, por sus propiedades fisicoquímicas únicas, ofrecen ventajas como mayor estabilidad, liberación controlada del antígeno y estimulación más eficiente del sistema inmune enlazando factores como el huésped, comorbilidades, nutrición y microbiota<sup>43</sup>.

Vinukonda et al. (2025) realizaron el estudio en India (u otra región india según la afiliación de los autores), con el objetivo general de analizar las principales técnicas de fabricación de nanopartículas, clasificándolas en métodos físicos, químicos y biológicos. Su introducción señala que, dado el incremento del uso de nanopartículas en ámbitos biomédicos, ambientales e industriales, resulta fundamental comprender sus rutas de síntesis y propiedades fisicoquímicas. El propósito principal del artículo fue proporcionar una revisión exhaustiva que sintetice y compare estos métodos, con miras a mejorar la producción, funcionalización y eventual aplicación de nanopartículas en diferentes campos.

En cuanto a la metodología empleada, los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura científica, identificando, seleccionando y comparando estudios publicados sobre síntesis de nanopartículas a escala nanométrica mediante procesos físicos, químicos y biológicos. La “población de estudio” consiste en los trabajos académicos y experimentales previos sobre nanopartículas (no un experimento con participantes humanos). La principal conclusión del estudio es que cada técnica de síntesis presenta ventajas y limitaciones dependiendo del material, tamaño, forma, carga superficial y funcionalización, y que la selección del método de fabricación debe estar alineada con la aplicación final deseada y criterios de biocompatibilidad<sup>44</sup>.

Este artículo aporta una base clara sobre los métodos de síntesis de nanopartículas incluyendo las de plata lo cual permite situar el uso de nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvantes en vacunas dentro del contexto de su fabricación, funcionalización y modificaciones fisicoquímicas clave. En particular, al conocer las variables que afectan tamaño, forma y carga superficial, se facilita comprender cómo ajustes en estos parámetros pueden influir en la interacción inmunológica de las AgNPs. Por tanto, este análisis sistemático sobre técnicas de síntesis proporciona un marco metodológico y conceptual que apoya tanto la evaluación de eficacia como de seguridad de AgNPs propuestas como adyuvantes vacunales<sup>44</sup>.

### **1.5.3. Antecedentes Nacionales**

Jiménez (2022) estudio el Desarrollo, aplicaciones y desafíos de la nanomedicina, donde se describen aspectos relacionados a la nanomedicina, sus mecanismos que influyen en la mejoría en la atención y calidad de las personas.

La investigación empleó una metodología cualitativa y documental, basada en la revisión de 52 documentos electrónicos sobre nanomedicina. La población de estudio se centró en fuentes publicadas en los últimos cinco años, priorizando artículos de calidad científica. Los principales hallazgos destacan el rápido avance de la nanomedicina, con aplicaciones prometedoras en tratamientos biomédicos. Sin embargo, persisten desafíos clave: la falta de consenso teórico, la ausencia de procedimientos estandarizados y la necesidad de garantizar la eficacia y seguridad de las aplicaciones clínicas, lo que limita su implementación generalizada<sup>45</sup>.

Este estudio proporciona un marco conceptual sobre las aplicaciones de las nanopartículas en la nanomedicina, abordando sus mecanismos inmunológicos y los desafíos en términos de eficacia y seguridad. Además, profundiza en los riesgos toxicológicos de los nanomateriales, lo que es clave para identificar las limitaciones y preocupaciones sobre la seguridad de las nanopartículas de plata (AgNPs) en vacunas, aspecto central en el análisis de su potencial como adyuvantes<sup>45</sup>.

Araya González (2020), El estudio se centró en evaluar el efecto toxicológico de las nanopartículas de plata (AgNPs) anisotrópicas en *Escherichia coli* (bacteria Gram negativa) y *Staphylococcus aureus* (bacteria Gram positiva), debido a que las AgNPs se utilizan ampliamente en diversos productos.

La investigación empleó un enfoque experimental para evaluar el efecto toxicológico de las nanopartículas de plata (AgNPs) en *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Se sintetizaron cuatro formas de AgNPs y se variaron tamaños y recubrimientos, aislando la influencia de los iones plata ( $\text{Ag}^+$ ). Los resultados mostraron que las AgNPs más pequeñas (5-10 nm) recubiertas con quitosano fueron las únicas con capacidad bactericida. Concluyeron que el tamaño y el recubrimiento son factores determinantes en la citotoxicidad de las AgNPs, mientras que la forma tuvo un impacto menor<sup>46</sup>.

Este proporciona información clave sobre cómo el tamaño, la forma y el potencial zeta de las AgNPs afectan su citotoxicidad, aspectos cruciales para evaluar su seguridad en aplicaciones vacunales. Aunque el enfoque es en bacterias, sus hallazgos sobre la toxicidad y la distinción entre los efectos de las nanopartículas y los iones  $\text{Ag}^+$  son altamente relevantes para comprender los riesgos asociados con las AgNPs en formulaciones vacunales<sup>46</sup>.

## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO**

## 2.1 Historia de las vacunas

A partir del descubrimiento en 1776 de las vacunas, lograron impactar a la Salud Pública según la Organización Mundial de la Salud, erradicando epidemias y disminuyendo la tasa de mortalidad por infecciones. El término vacuna fue descrito por Edward Jenner que describió en las publicaciones de sus trabajos como las personas que contraían la viruela bovina adquirían cierta inmunidad contra la viruela humana, con esta ideología inicio experimentando con un niño de 8 años al cual le inocularon material de pústula de viruela bovina demostrando con el tiempo que el niño no contrajo la enfermedad; adquiriendo cierta inmunidad contra la enfermedad<sup>43</sup>.

Durante el siglo XX, el desarrollo de las vacunas experimentó avances significativos con la incorporación de antígenos inactivados, toxoides y vacunas acelulares, lo que mejoró su seguridad al reducir las reacciones adversas. Sin embargo, estas vacunas demostraron ser menos inmunogénicas y con una duración más limitada de la protección, lo que evidenció la necesidad de fortalecer la respuesta inmunitaria. Para abordar esta limitación, se comenzaron a incluir adyuvantes, sustancias diseñadas para inducir una inflamación controlada en el lugar de aplicación y potenciar la activación del sistema inmune. Entre los primeros adyuvantes se encuentran las sales de aluminio, utilizadas desde 1932, junto con emulsiones y otros sistemas que imitan señales de peligro capaces de activar la inmunidad innata. Estas innovaciones han permitido mejorar la eficacia de vacunas purificadas o recombinantes, especialmente frente a patógenos que requieren una fuerte activación del sistema inmune para generar una memoria inmunológica duradera<sup>47</sup>.

Los nanomateriales han sido usados históricamente en pigmentos, cerámicas y vidrios coloreados. En el siglo XIX, Faraday estudió científicamente las propiedades ópticas de las nanopartículas de oro. Desde entonces, su desarrollo ha avanzado en áreas como la electrónica, construcción, energía y medicina. En medicina, las nanopartículas de plata y oro destacan por sus propiedades antibacterianas e inmunoestimulantes y se utilizan como

vehículos de fármacos. Estas aplicaciones han generado interés en su uso como adyuvantes en vacunas para mejorar la respuesta inmune frente a los adyuvantes convencionales<sup>48</sup>.

Entre los nanomateriales con mayor trayectoria y aplicabilidad se encuentran el oro y la plata, conocidos por su uso en joyería y monedas, así como en vitrales coloreados debido a sus propiedades ópticas. En la actualidad, sus versiones a escala nanométrica han generado interés en la ciencia biomédica. Las nanopartículas de plata (AgNPs) son conocidas por sus capacidades antimicrobianas, catalíticas y ópticas, además de ser utilizadas en la detección de biomoléculas y en el seguimiento de procesos biológicos. Las nanopartículas de oro (AuNPs) se han explorado ampliamente en diagnóstico y tratamiento oncológico, imagenología avanzada y desarrollo de biosensores, lo que posiciona a ambos tipos de nanopartículas como candidatos para aplicaciones terapéuticas, incluyendo su uso potencial como adyuvantes en vacunas<sup>49</sup>.

## **2.2 Vacunas**

Las vacunas constituyen una de las herramientas más eficaces de la salud pública moderna, al permitir la prevención y control de enfermedades infecciosas mediante la estimulación específica del sistema inmunitario. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), una vacuna es una preparación biológica que contiene uno o varios antígenos derivados de microorganismos patógenos o de sus productos, destinada a inducir una respuesta inmunitaria protectora sin causar la enfermedad. Este principio se fundamenta en la exposición controlada del organismo a un agente inmunógeno que genera una memoria inmunológica duradera, capaz de reconocer y neutralizar el patógeno en futuras exposiciones<sup>50</sup>.

Históricamente, el concepto de vacunación se remonta a los experimentos de Edward Jenner en 1796, cuando utilizó el virus de la viruela vacuna para proteger contra la viruela humana. Desde entonces, las vacunas han evolucionado desde formulaciones simples de microorganismos atenuados o inactivados hacia tecnologías más sofisticadas, como las vacunas de subunidades, conjugadas, de ácidos nucleicos (ADN y ARN mensajero), y las

basadas en nanopartículas. Estas innovaciones han permitido mejorar la seguridad, estabilidad y capacidad de respuesta de las vacunas, especialmente en patógenos de alta variabilidad genética o de difícil cultivo *in vitro*<sup>49</sup>.

Las vacunas pueden clasificarse según su composición o mecanismo de acción. Entre las principales categorías se encuentran las vacunas vivas atenuadas, que utilizan microorganismos debilitados capaces de replicarse de manera controlada (por ejemplo, la vacuna contra el sarampión o la varicela); las vacunas inactivadas, formadas por microorganismos muertos o fragmentados; las vacunas de subunidades o recombinantes, que incluyen solo antígenos purificados o proteínas específicas del patógeno; y las vacunas de nueva generación, basadas en plataformas de ADN, ARN mensajero, vectores virales o nanopartículas<sup>5</sup>. Estas últimas representan una evolución significativa, ya que las nanopartículas pueden actuar como portadoras del antígeno y, simultáneamente, como adyuvantes que mejoran la inmunogenicidad, al favorecer la captación por células presentadoras de antígenos y modular la respuesta inmune<sup>51</sup>.

El éxito de las vacunas depende no solo del antígeno empleado, sino también del diseño del sistema de administración y de los adyuvantes utilizados, los cuales potencian la magnitud y duración de la respuesta inmunitaria. La inclusión de adyuvantes ha permitido reducir la cantidad de antígeno necesario, mejorar la memoria inmunológica y ampliar la cobertura frente a múltiples cepas o variantes.

En este contexto, la búsqueda de nuevos adyuvantes seguros y eficaces entre ellos, las nanopartículas metálicas como las de plata (AgNPs) se ha convertido en una prioridad en la inmunología moderna. El estudio y aplicación de las vacunas no solo abarca aspectos biológicos, sino también regulatorios, sociales y éticos. La OMS y otras agencias sanitarias recomiendan la evaluación rigurosa de su seguridad, eficacia e impacto poblacional antes de su aprobación y distribución masiva<sup>52</sup>.

### **2.2.1 Tipos de Vacunas**

Las vacunas se clasifican principalmente según el tipo de antígeno o componente biológico que contienen, así como por la tecnología empleada en su desarrollo. Cada tipo induce la inmunidad mediante mecanismos específicos, con variaciones en su eficacia, duración de la protección y perfil de seguridad. Entre las categorías más relevantes se encuentran las vacunas vivas atenuadas, inactivadas o muertas, toxoides, biosintéticas o recombinantes, de ácidos nucleicos (ADN/ARN) y las basadas en nanopartículas, que representan una de las innovaciones más recientes en el campo de la inmunología aplicada<sup>53</sup>.

#### **2.2.1.1 Vacunas de virus vivos atenuados**

Las vacunas de virus vivos atenuados se componen de microorganismos patógenos que han sido modificados para reducir su virulencia, manteniendo su capacidad de replicarse dentro del huésped sin causar la enfermedad. Su objetivo es imitar de manera controlada una infección natural, generando una respuesta inmunitaria robusta y duradera, tanto humoral como celular. El proceso de atenuación se logra mediante pasajes seriados en cultivos celulares o por ingeniería genética, de modo que el agente pierde la capacidad de provocar enfermedad, pero conserva los determinantes antigénicos necesarios para inducir inmunidad<sup>54</sup>.

Entre los ejemplos clásicos de este tipo de vacunas se encuentran la triple viral (sarampión, parotiditis y rubéola), la vacuna contra la varicela-zóster, la fiebre amarilla y la polio oral (Sabin). Estas formulaciones suelen conferir inmunidad de larga duración, a menudo con una sola dosis. Su ventaja principal es que inducen una respuesta inmune muy similar a la infección natural, incluyendo la activación de linfocitos T de memoria y la producción sostenida de anticuerpos neutralizantes<sup>53-54</sup>.

No obstante, presentan limitaciones importantes: no deben administrarse a individuos inmunocomprometidos ni durante el embarazo, debido al riesgo de replicación incontrolada del virus atenuado. Además, pueden requerir condiciones estrictas de almacenamiento en

cadena de frío para conservar su estabilidad. A pesar de ello, su eficacia comprobada las mantiene como pilares en los programas de inmunización global<sup>53</sup>.

### **2.2.1.2 Vacunas inactivadas o muertas**

Las vacunas inactivadas o muertas se elaboran a partir de microorganismos (virus o bacterias) que han sido destruidos por calor o agentes químicos, como el formaldehído o  $\beta$ -propiolactona, de modo que pierden toda capacidad replicativa, pero conservan su estructura antigénica. Estas vacunas actúan principalmente a través de la inducción de una respuesta humoral, estimulando la producción de anticuerpos específicos contra los antígenos superficiales del patógeno<sup>54</sup>.

Ejemplos destacados incluyen las vacunas contra la poliomielitis inactivada (Salk), la hepatitis A, la rabia, la influenza inactivada y la tos ferina de célula entera<sup>10</sup>. En general, este tipo de vacunas presentan un excelente perfil de seguridad, ya que no existe riesgo de reversión a una forma virulenta del microorganismo, lo que las hace aptas para personas con inmunodeficiencias o embarazadas<sup>54</sup>.

Sin embargo, su inmunogenicidad es menor comparada con las vacunas vivas, por lo que a menudo requieren múltiples dosis y la inclusión de adyuvantes como sales de aluminio para potenciar la respuesta inmunitaria. Además, la inmunidad generada puede ser menos duradera, con necesidad de refuerzos periódicos<sup>54</sup>.

### **2.2.1.3 Vacunas de toxoides**

Las vacunas de toxoides se desarrollan a partir de toxinas bacterianas inactivadas (mediante calor o agentes químicos) que han perdido su poder patogénico, pero conservan la capacidad de inducir inmunidad frente a la toxina natural. Estas vacunas no buscan prevenir la infección bacteriana en sí misma, sino neutralizar los efectos dañinos de las toxinas producidas por el microorganismo<sup>55</sup>.

Los ejemplos más representativos son las vacunas contra el tétano y la difteria, en las que el toxoide tetánico o diftérico actúa como antígeno principal. Su mecanismo de acción se centra en la inducción de anticuerpos neutralizantes que bloquean la unión de la toxina a sus receptores celulares, evitando el daño tisular y los efectos sistémicos<sup>55</sup>.

Debido a su excelente perfil de seguridad e inmunogenicidad controlada, los toxoides se utilizan frecuentemente en vacunas combinadas como la DTP (difteria-tétanos-pertussis), que forma parte de los esquemas básicos de inmunización infantil. No obstante, al igual que las vacunas inactivadas, suelen requerir dosis de refuerzo para mantener la protección a largo plazo<sup>55</sup>.

### **2.2.1.3 Vacunas biosintéticas o recombinantes**

Las vacunas biosintéticas o recombinantes se basan en la utilización de fragmentos antigénicos específicos, generalmente proteínas o polisacáridos, producidos mediante técnicas de ingeniería genética. Estas vacunas contienen antígenos sintéticos o generados en sistemas de expresión (como levaduras, células de mamíferos o bacterias), que imitan los componentes estructurales del patógeno sin necesidad de manipular el microorganismo completo<sup>53</sup>.

Un ejemplo paradigmático es la vacuna contra la hepatitis B, que utiliza la proteína de superficie del virus (HBsAg) producida en levaduras recombinantes<sup>18</sup>. También pertenecen a este grupo las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH), elaboradas a partir de partículas similares al virus (virus-like particles, VLPs) que inducen una fuerte respuesta inmunitaria protectora<sup>53</sup>.

Las principales ventajas de estas vacunas radican en su alta seguridad, al no contener material genético capaz de replicarse, y su flexibilidad tecnológica, que permite su producción rápida y escalable ante nuevas amenazas epidemiológicas. Sin embargo, su capacidad inmunogénica suele ser menor que la de las vacunas vivas, por lo que dependen en gran medida del uso de adyuvantes para inducir respuestas robustas y duraderas<sup>53</sup>.

#### **2.2.1.4 Vacunas de ácidos nucleicos (ADN y ARN mensajero)**

Las vacunas de ácidos nucleicos representan una revolución en la inmunología moderna. Están compuestas por secuencias de ADN plasmídico o ARN mensajero (ARNm) que codifican un antígeno específico del patógeno. Una vez administradas, las células del huésped captan el material genético y producen internamente el antígeno, que posteriormente es reconocido por el sistema inmunitario<sup>55</sup>.

Las vacunas de ADN fueron las primeras en desarrollarse, utilizando plásmidos que codifican proteínas virales o bacterianas. Aunque seguras y estables, su eficacia en humanos ha sido limitada por la baja captación del ADN en las células. En cambio, las vacunas de ARNm han demostrado un desempeño excepcional, como se evidenció durante la pandemia de COVID-19 con los biológicos desarrollados por Pfizer-BioNTech y Moderna, basados en ARNm que codifica la proteína espiga (S) del SARS-CoV-2<sup>55</sup>.

Estas vacunas inducen tanto una respuesta humoral como celular, y presentan ventajas significativas: rapidez de diseño, ausencia de riesgo de integración genómica y alta eficacia. No obstante, enfrentan desafíos técnicos como su inestabilidad molecular, que requiere almacenamiento a bajas temperaturas, y la reactogenicidad transitoria, atribuida a la activación de receptores innatos de ARN. Su desarrollo ha impulsado además el uso de nanopartículas lipídicas como sistemas de entrega y adyuvantes, lo que conecta directamente con las vacunas basadas en nanopartículas metálicas o híbridas<sup>55</sup>.

#### **2.2.1.5 Vacunas basadas en nanopartículas**

Las vacunas basadas en nanopartículas constituyen una de las fronteras más innovadoras de la biotecnología vacunal. Utilizan partículas con dimensiones entre 1 y 100 nanómetros, diseñadas para vehicular antígenos, potenciar la presentación inmunológica y, en algunos casos, actuar simultáneamente como adyuvantes. Estas nanopartículas pueden estar compuestas de lípidos, polímeros, proteínas o metales, como las nanopartículas de plata (AgNPs), oro o sílice<sup>56</sup>.

Las nanopartículas ofrecen ventajas notables frente a las plataformas convencionales: permiten proteger el antígeno de la degradación, dirigirlo hacia células presentadoras (como las dendríticas) y controlar su liberación en el tiempo. Además, por su tamaño y superficie funcionalizable, pueden activar vías inmunológicas innatas mediante la interacción con receptores tipo Toll (TLR) y promover la maduración de linfocitos T y B<sup>56</sup>.

Entre los ejemplos de este tipo de vacunas se incluyen las formulaciones contra la influenza, el SARS-CoV-2 y la malaria, que utilizan nanopartículas lipídicas o proteicas para mejorar la inmunogenicidad. Las nanopartículas de plata (AgNPs), en particular, han mostrado potencial como adyuvantes al inducir la liberación de citocinas proinflamatorias y aumentar la presentación antigénica, aunque su seguridad toxicológica sigue siendo motivo de debate<sup>56</sup>. La nanotecnología aplicada a las vacunas abre nuevas perspectivas para el diseño de formulaciones más eficaces, multivalentes y personalizadas. No obstante, su desarrollo requiere una evaluación rigurosa de los riesgos de la biocompatibilidad de los materiales utilizados, de modo que la eficacia inmunológica no comprometa la seguridad del paciente.

### **2.3 Sistema Inmune, Memoria Inmune y la Inmunidad Adquirida**

El sistema inmunitario constituye la red biológica encargada de reconocer y eliminar agentes extraños (antígenos) que amenazan la homeostasis del organismo. Su función se sustenta en dos grandes componentes interdependientes: la inmunidad innata, que ofrece una respuesta inmediata y no específica, y la inmunidad adaptativa, caracterizada por su especificidad, memoria y capacidad de generar protección a largo plazo. Las vacunas y sus adyuvantes actúan sobre ambos brazos del sistema inmune, iniciando una cascada de eventos celulares y moleculares que culminan con el desarrollo de memoria inmunológica y protección frente a infecciones futuras<sup>57</sup>.

#### **2.3.1 Inmunidad innata y su papel en la vacunación**

La respuesta inmune innata representa la primera línea de defensa del organismo frente a patógenos. Está mediada por células como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y células asesinas naturales (NK), que detectan patrones moleculares asociados a patógenos

(PAMPs) mediante receptores especializados denominados receptores tipo Toll (TLR) y otros receptores de reconocimiento de patrones (PRRs)<sup>57</sup>.

Cuando un antígeno vacunal es administrado, los TLR (como TLR2, TLR4 o TLR9) presentes en las células presentadoras de antígenos (APCs) reconocen componentes microbianos o estructurales del inmunógeno. Este reconocimiento activa rutas de señalización intracelular dependientes de NF- $\kappa$ B y MAPK, promoviendo la producción de citocinas proinflamatorias (como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , e IL-6) y quimiocinas que reclutan y activan otras células inmunes. Los adyuvantes vacunales, incluyendo nanopartículas metálicas, actúan precisamente en esta fase: al estimular los TLR o inducir inflamación local, amplifican la maduración de las APCs y mejoran la presentación antigénica<sup>57</sup>.

Los macrófagos fagocitan el antígeno y liberan mediadores inflamatorios que atraen linfocitos, mientras que las células dendríticas migran hacia los ganglios linfáticos, donde procesan el antígeno y lo presentan a los linfocitos T a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). La activación de estas vías es fundamental para la transición hacia la respuesta adaptativa, la cual confiere especificidad y memoria inmunológica<sup>57</sup>.

### **2.3.2 Inmunidad adaptativa: linfocitos T, B y la generación de memoria**

La inmunidad adaptativa se caracteriza por su capacidad de reconocer antígenos específicos y generar una memoria inmunológica duradera. Está mediada principalmente por linfocitos T y linfocitos B. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> (colaboradores) coordinan la respuesta inmunitaria mediante la secreción de citocinas que estimulan la activación de otras células, mientras que los linfocitos T CD8<sup>+</sup> (citotóxicos) destruyen células infectadas por virus o transformadas<sup>58</sup>.

Por su parte, los linfocitos B son responsables de la producción de anticuerpos específicos tras su activación y diferenciación en células plasmáticas. Estos anticuerpos neutralizan al patógeno o facilitan su eliminación por mecanismos como la opsonización y la activación del complemento. Una fracción de linfocitos B y T persiste como células de

memoria, las cuales responden de manera rápida y eficaz ante exposiciones posteriores al mismo antígeno<sup>58</sup>.

Las vacunas imitan esta exposición inicial al antígeno sin provocar la enfermedad, permitiendo al sistema inmune desarrollar memoria de manera controlada. Durante la respuesta primaria inducida por una vacuna, la proliferación clonal de linfocitos genera células efectoras y de memoria, cuya reactivación posterior conduce a una respuesta secundaria más rápida, intensa y específica<sup>58</sup>. Este principio inmunológico es la base de la eficacia a largo plazo de la vacunación.

### **2.3.3 Adyuvantes y su interacción con los mecanismos inmunitarios**

Los adyuvantes son sustancias que, añadidas a una vacuna, intensifican la respuesta inmunitaria frente al antígeno. Actúan sobre el sistema inmune innato mediante la activación de receptores PRR y la inducción de inflamación controlada, lo que potencia la maduración de las APCs y la presentación antigénica a los linfocitos T. Entre los mecanismos más relevantes se encuentran la liberación local de citocinas proinflamatorias, el reclutamiento de células dendríticas y la activación del inflamasoma NLRP3, que conduce a la secreción de IL-1 $\beta$  y IL-18<sup>59</sup>.

Los adyuvantes tradicionales, como el hidróxido de aluminio, actúan principalmente por retención del antígeno y activación local de macrófagos; sin embargo, los adyuvantes de nueva generación, incluyendo las nanopartículas metálicas (como las de plata, oro o sílice), poseen propiedades fisicoquímicas que permiten una interacción más directa con las células inmunes<sup>12</sup>. Estas nanopartículas pueden ser fagocitadas por las APCs y liberar gradualmente el antígeno, lo que prolonga su presentación y estimula simultáneamente rutas de señalización inmunitaria, mejorando la activación de linfocitos T y B<sup>59</sup>.

En particular, las nanopartículas de plata (AgNPs) han mostrado capacidad para inducir la maduración de células dendríticas y la producción de citocinas como IL-6, IL-12 y TNF- $\alpha$ , promoviendo una respuesta de tipo Th1 o Th2 según el diseño del inmunógeno. Además, su superficie puede ser funcionalizada para dirigirlas a receptores específicos, optimizando

la entrega del antígeno y modulando la intensidad de la respuesta inmune<sup>14</sup>. No obstante, su uso requiere una evaluación cuidadosa de la inmunotoxicidad, dado que concentraciones elevadas o tamaños inadecuados pueden generar estrés oxidativo y daño celular<sup>59</sup>.

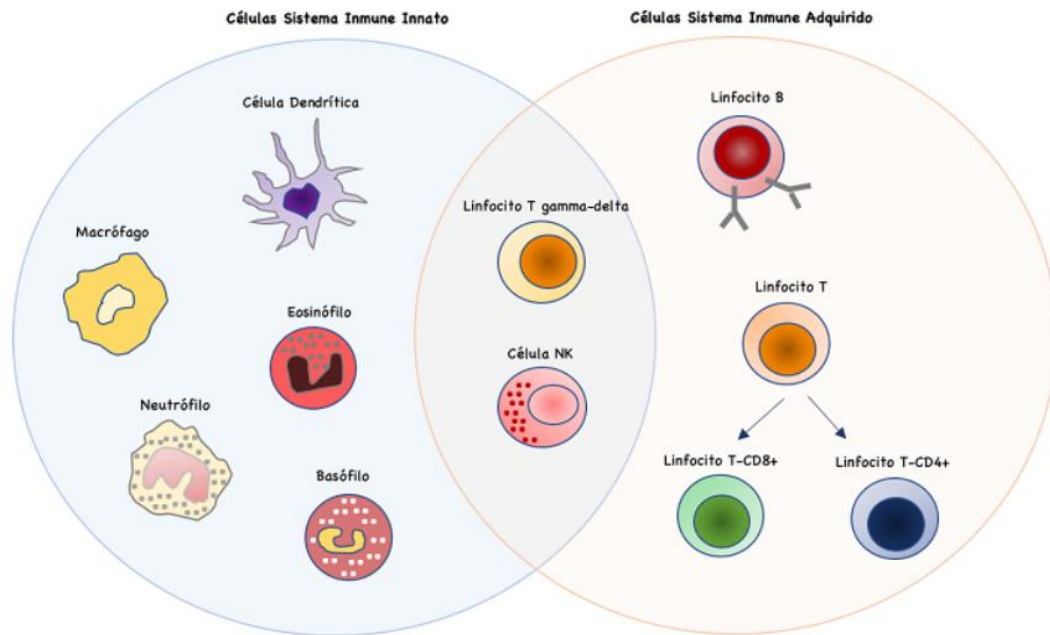
### **2.3.4 Mecanismos moleculares y generación de memoria inmunológica**

Durante la vacunación, los adyuvantes inducen una respuesta inflamatoria controlada que activa vías de señalización intracelular, como NF- $\kappa$ B, IRF3/7 y MAPK, responsables de la transcripción de genes de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) y quimiocinas que reclutan linfocitos y monocitos al sitio de inyección. La maduración de las células dendríticas se acompaña de un aumento en la expresión de moléculas coestimuladoras (CD80, CD86, MHC II), esenciales para la activación de linfocitos T vírgenes<sup>60</sup>.

Una vez activados, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> se diferencian en subpoblaciones (Th1, Th2, Th17, Tfh), que coordinan la naturaleza de la respuesta inmune. Los linfocitos Th1 promueven la inmunidad celular mediante la producción de IFN- $\gamma$ , mientras que los Th2 estimulan la producción de anticuerpos. Este equilibrio es modulado por los adyuvantes, los cuales pueden sesgar la respuesta hacia uno u otro perfil inmunitario según su composición y mecanismo de acción<sup>60</sup>.

Finalmente, tras la eliminación del antígeno, una pequeña fracción de linfocitos persiste como células de memoria, responsables de la inmunidad duradera. Las nanopartículas de plata, al favorecer la presentación antigénica sostenida y la activación de TLR, pueden potenciar la formación de esta memoria, convirtiéndose en candidatos prometedores como adyuvantes vacunales de nueva generación<sup>60</sup>.

**figura 1. Principales células que componen el sistema inmune innato y adquirido**



**Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>60</sup>.**

## **2.4 Adyuvantes en Vacunas**

Los adyuvantes son componentes no inmunogénicos que, al incorporarse a una formulación vacunal, potencian la respuesta inmune inducida por el antígeno. Su función principal es mejorar la inmunogenicidad de antígenos débiles, reducir la cantidad de antígeno requerida, modular el tipo de respuesta inmune (humoral o celular) y prolongar la duración de la memoria inmunológica. La palabra adyuvante proviene del latín *adiuvare*, que significa “ayudar”, lo que refleja su papel de facilitadores o potenciadores de la inmunidad<sup>61</sup>.

La necesidad de los adyuvantes surgió a partir de la observación de que algunos antígenos purificados o recombinantes, a pesar de su seguridad, generaban una respuesta inmunitaria insuficiente. En ausencia de adyuvantes, las vacunas pueden no generar una activación adecuada del sistema inmune innato, que es esencial para iniciar y orientar la respuesta adaptativa. Por ello, los adyuvantes se utilizan como herramientas para simular señales de peligro que activan los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de las

células presentadoras de antígenos (APC), especialmente los receptores tipo Toll (TLR) y los receptores de tipo NOD<sup>61</sup>.

#### **2.4.1 Funciones generales de los adyuvantes**

Los adyuvantes ejercen diversas funciones biológicas y fisicoquímicas en el contexto vacunal. En primer lugar, facilitan la liberación lenta y sostenida del antígeno, generando un “depósito inmunológico” que prolonga su disponibilidad en el sitio de inyección. Esto permite una exposición continua del sistema inmunitario al antígeno, promoviendo una respuesta más robusta y duradera. En segundo lugar, estimulan el reclutamiento y activación de células inmunes, como macrófagos y células dendríticas, a través de señales inflamatorias locales. Finalmente, muchos adyuvantes actúan como moduladores inmunológicos, orientando la respuesta hacia un perfil Th1, Th2 o Th17, según el tipo de inmunidad requerida para la protección frente al patógeno<sup>62</sup>.

A nivel molecular, los adyuvantes pueden activar el inflamasoma NLRP3, una plataforma multiproteica que induce la producción de IL-1 $\beta$  e IL-18, potentes mediadores de la inflamación y la diferenciación linfocitaria. Este proceso se ha descrito para adyuvantes clásicos como el hidróxido de aluminio y para nuevos sistemas basados en nanopartículas metálicas y polímeros biodegradables<sup>62</sup>.

#### **2.4.2 Clasificación de los adyuvantes**

Existen múltiples clasificaciones, pero una de las más aceptadas los agrupa según su mecanismo de acción y composición:

- Adyuvantes de depósito: como las sales minerales (hidróxido y fosfato de aluminio), que retienen el antígeno en el sitio de inoculación y promueven una liberación lenta. Este grupo representa el adyuvante más utilizado en vacunas humanas desde 1930.

- Emulsiones y microemulsiones: como MF59 y AS03, que crean microambientes inflamatorios al reclutar células inmunes y promover la producción de citocinas. Son comunes en vacunas contra la influenza y hepatitis<sup>62,63</sup>.

- Adyuvantes basados en inmunoestimulantes moleculares: incluyen agonistas de TLR (como monofosforil lípido A –MPLA– o CpG ODN), los cuales activan directamente las APC y modulan la diferenciación de linfocitos T<sup>63</sup>.

- Adyuvantes particulados o basados en nanopartículas: entre ellos, las nanopartículas de plata, oro, sílice o liposomas, que pueden actuar como sistemas de entrega y como inmunopotenciadores simultáneamente<sup>63</sup>.

- Adyuvantes combinados: formulan más de un tipo de mecanismo (por ejemplo, AS04, compuesto por hidróxido de aluminio + MPLA), potenciando sinérgicamente la respuesta inmunitaria<sup>63</sup>.

#### **2.4.4 Mecanismos de acción inmunológica de los adyuvantes**

Los adyuvantes actúan principalmente sobre la inmunidad innata, desencadenando una cascada de eventos que culminan en la activación de la inmunidad adaptativa. Tras su administración, inducen una respuesta inflamatoria local caracterizada por el reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y células dendríticas al sitio de inyección. Estas células fagocitan el antígeno y secretan citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) y quimiocinas (CCL2, CXCL8), promoviendo la maduración de las APCs<sup>61\_63</sup>.

Durante la maduración, las APCs aumentan la expresión de moléculas coestimuladoras (CD80, CD86, MHC II), migran hacia los ganglios linfáticos y presentan los antígenos a los linfocitos T CD4<sup>+</sup>. La naturaleza de las citocinas liberadas determina el tipo de respuesta adaptativa: los adyuvantes que inducen IL-12 y IFN- $\gamma$  favorecen una respuesta Th1 (celular), mientras que aquellos que promueven IL-4 e IL-10 inducen una respuesta Th2 (humoral)

Los adyuvantes nanoparticulados, en particular, pueden modificar la biodistribución del antígeno, mejorar su captación por las APCs y favorecer la activación de TLR. Este fenómeno es fundamental en el diseño de vacunas de nueva generación, donde las nanopartículas no solo transportan el antígeno, sino que también actúan como señales inmunológicas al interactuar con receptores intracelulares de reconocimiento de peligro<sup>64</sup>.

#### **2.4.5 Adyuvantes nanoparticulados: una nueva generación de potenciadores inmunes**

En los últimos años, los adyuvantes basados en nanotecnología han revolucionado la inmunología vacunal. Las nanopartículas metálicas, como las de oro (AuNPs), óxido de hierro (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), óxido de zinc (ZnO) y especialmente las nanopartículas de plata (AgNPs), poseen propiedades únicas como un alto índice de superficie, capacidad de funcionalización y liberación controlada del antígeno<sup>64</sup>.

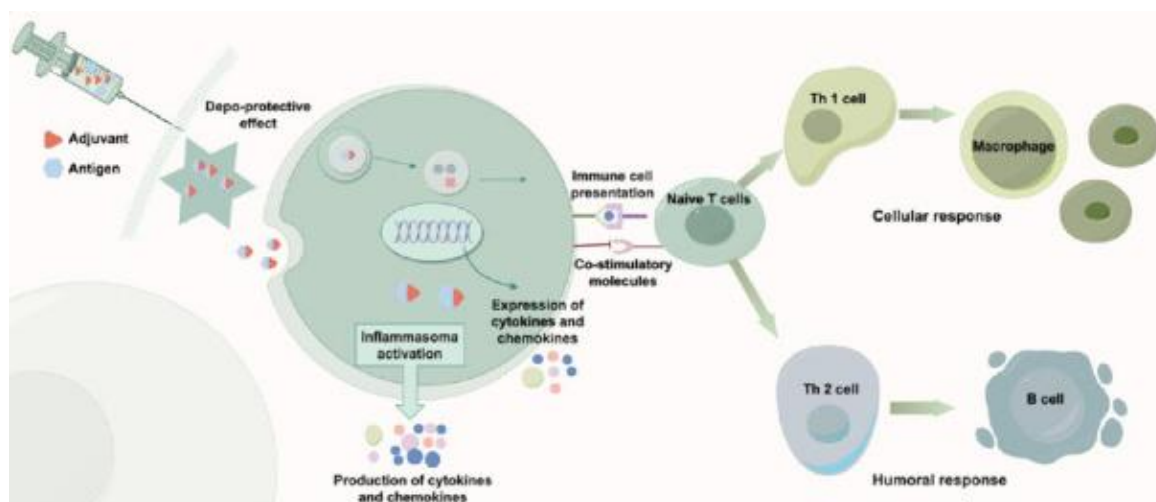
Las AgNPs actúan como plataformas inmunoactivas capaces de inducir maduración de células dendríticas y activación de TLR, promoviendo la secreción de citocinas como IL-6, IL-12 y TNF- $\alpha$ , las cuales dirigen la diferenciación linfocitaria hacia perfiles Th1 o Th2 según el contexto. Además, su conductividad y potencial redox les permiten participar en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), que activan vías inflamatorias moderadas, esenciales para la presentación antigénica y la expansión clonal de linfocitos T<sup>64</sup>.

No obstante, el diseño de adyuvantes nanoparticulados requiere una optimización precisa de tamaño, carga superficial y composición, ya que dosis elevadas o partículas demasiado pequeñas pueden desencadenar inmunotoxicidad o estrés oxidativo. Por ello, la investigación actual busca un equilibrio entre inmunoestimulación y biocompatibilidad, priorizando el uso de recubrimientos biopoliméricos o conjugaciones con proteínas que minimicen la toxicidad sin afectar la eficacia inmunológica<sup>64</sup>.

Los estudios recientes en modelos animales y preclínicos han demostrado que las AgNPs pueden aumentar significativamente la producción de anticuerpos IgG específicos y la proliferación de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, comparadas con formulaciones adyuvadas con

hidróxido de aluminio. Estas propiedades sitúan a las AgNPs como adyuvantes de nueva generación, con potencial para formular vacunas más estables, potentes y ajustadas a los requerimientos inmunitarios de diferentes patógenos<sup>64</sup>.

**figura 2. Mecanismos de Acción de los Adyuvantes.**



**Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>64</sup>.**

## **2.5 Nanomedicina: Nanopartículas y su efecto inmunomodulador.**

Las nanopartículas destacan en el campo de la nanomedicina gracias a su diversidad estructural y química, lo que les confiere múltiples efectos y ventajas terapéuticas, especialmente en la modulación de la respuesta inmune. Su capacidad para distribuirse eficazmente en distintos tipos de tejidos y células permite una interacción específica con el sistema inmunológico. Esta respuesta varía según las características de cada tipo de nanopartícula, lo que influye en su efecto inmunoestimulante. Dichas propiedades les otorgan un papel adyuvante, como se ha evidenciado en estudios sobre cáncer, donde han contribuido significativamente a la eliminación de células cancerígenas<sup>65</sup>.

Las nanopartículas han revolucionado el campo de la nanomedicina debido a su versatilidad estructural, composicional y funcional, la cual permite adaptar sus propiedades fisicoquímicas (tamaño, carga superficial, forma y recubrimiento) para fines terapéuticos específicos. Su tamaño nanométrico facilita el transporte a través de barreras biológicas como la hematoencefálica o la mucosa intestinal, mejorando la biodisponibilidad de fármacos y antígenos. Además, su alta relación superficie/volumen posibilita la adsorción o conjugación de moléculas bioactivas, como proteínas, péptidos o ADN, incrementando la eficiencia en la entrega dirigida de compuestos inmunoestimulantes o inmunosupresores. Estas características han hecho de las nanopartículas una herramienta prometedora tanto en inmunoterapia como en el diseño de vacunas y tratamientos antitumorales<sup>65</sup>.

La interacción de las nanopartículas con el sistema inmunológico depende de factores como su composición química (metálica, lipídica, polimérica o híbrida), su tamaño hidrodinámico y su funcionalización superficial. Estas variables determinan el reconocimiento por parte de las células presentadoras de antígeno (APC), como macrófagos y células dendríticas, las cuales internalizan las nanopartículas mediante endocitosis o fagocitosis, desencadenando cascadas de señalización que modulan la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) y la maduración de las APC<sup>3</sup>. En algunos casos, como con las nanopartículas de plata (AgNPs) o de oro (AuNPs), se ha observado un incremento de la activación del inflammasoma NLRP3 y una mejora en la presentación antigénica mediada por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), lo que potencia la respuesta adaptativa de los linfocitos T y B<sup>65</sup>.

Asimismo, el potencial adyuvante e inmunoestimulante de las nanopartículas se ha aprovechado en el desarrollo de estrategias contra el cáncer y en vacunas experimentales. Estudios recientes demuestran que las AgNPs pueden inducir muerte celular inmunogénica en células tumorales, liberando señales de peligro (DAMPs) que favorecen la activación de linfocitos T citotóxicos y la producción de interferón gamma. Además, al actuar como plataformas multifuncionales, las nanopartículas permiten la co-entrega de antígenos y moléculas inmunomoduladoras (como agonistas de TLR o citocinas recombinantes), generando una respuesta inmune más eficiente y sostenida. Estas propiedades explican por

qué las nanopartículas no solo sirven como vehículos de transporte, sino también como adyuvantes activos, capaces de amplificar la eficacia inmunológica en vacunas y terapias oncológicas emergentes<sup>66</sup>.

**figura 3. Nanopartículas in vivo y su efecto inmunomodulador.**

| NANOMATERIAL  | EFFECTOS EN EL SISTEMA INMUNE   |
|---|---|
| <b>Fulerenos</b>  |   |
| C60   | Aumento de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$ e IgE  |
| NP derivadas de fulerenos   | Aumento de la respuesta de linfocitos Th1   |
| C60 hidroxilados  | Disminución de la respuesta proliferativa de linfocitos T y B, histamina, ROS, enzimas cinasas (Lyn y Syk), TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ y elastasa 2. Aumento de IL-11 y mieloperoxidasa   |
| <b>Nanotubos de carbono</b>   |   |
| Nanotubos de carbono  | Aumento de IL-4, IL-5, IL-13, IL-33, IFN- $\gamma$ , IL-17A, IL-23, TGF- $\beta$ , PDGF-AA, CCL3, CCL11, eotaxina, IgG1; afluencia de macrófagos, eosinófilos y neutrófilos; producción de colágeno, moco y MMP13<br>Disminución de la respuesta de linfocitos T. Aumento de IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP1 y NAD(P)H1 oxidorreductasa |
| <b>NP de sílice</b>   |   |
| NP amorfas de sílice  | Aumento de los niveles de IgE, IgG, sCD40 y citocinas Th2   |
| NP de sílice no porosas   | Aumento de ROS, TNF- $\alpha$ y NO  |
| <b>NP de oro</b>  |   |
| NP de oro   | Inmunogenicidad   |
| <b>Dendrimeros</b>  |   |
| <i>Pan HLA DR-binding epitope (PADRE)-derivatized-dendrimer (PDD)</i> | Aumento de la inmunidad adaptativa  |
| Dendrimeros de poliamidoamina   | Disminución de citocinas inducidas por LPS  |
| Dendrimeros de poliamidoamina conjugados con heteroglucano            | Aumento de la producción de óxido nítrico y generación de ROS.<br>Aumento de los marcadores celulares CD4, CD8, CD19, CMH-II  |

**Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>66</sup>.**

### 2.5.1 Adyuvantes en Vacunas

Los adyuvantes son componentes fundamentales en la formulación de vacunas modernas, ya que su función principal es potenciar, dirigir o modular la respuesta

inmunológica inducida por los antígenos. En términos generales, un adyuvante se define como cualquier sustancia que, al ser coadministrada con un antígeno, mejora la magnitud, duración o calidad de la respuesta inmunitaria, sin conferir por sí misma inmunogenicidad específica<sup>1</sup>. El empleo de adyuvantes permite reducir la dosis de antígeno necesaria, optimizar la inmunogenicidad en poblaciones con respuestas inmunes menos eficaces (como los adultos mayores o pacientes inmunocomprometidos) y favorecer la inducción de respuestas celulares o humorales específicas según el tipo de vacuna<sup>66</sup>.

Los adyuvantes actúan a través de diversos mecanismos inmunológicos que pueden incluir la estimulación de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), la activación de células presentadoras de antígenos (APC), la liberación de citocinas inflamatorias y la promoción del reclutamiento de células inmunes al sitio de inyección. Entre los receptores más relevantes se encuentran los tipos Toll (TLR), NOD-like y RIG-I-like, los cuales reconocen estructuras moleculares conservadas denominadas PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos)<sup>66-67</sup>.

La activación de estos receptores desencadena la maduración de las células dendríticas, facilitando la presentación del antígeno a los linfocitos T y la posterior diferenciación de células efectoras y de memoria inmunológica. Este proceso no solo determina la intensidad de la respuesta, sino también su polarización hacia una inmunidad humoral (mediada por linfocitos B) o celular (mediada por linfocitos T CD8<sup>+</sup>)<sup>67</sup>.

En la actualidad, se han desarrollado diferentes tipos de adyuvantes con mecanismos de acción específicos. Los adyuvantes minerales, como el hidróxido y el fosfato de aluminio, han sido históricamente los más utilizados por su capacidad para crear un “depósito” antigénico que prolonga la exposición del sistema inmune. Sin embargo, los adyuvantes de nueva generación, como las emulsiones de tipo MF, los liposomas y las nanopartículas poliméricas, han demostrado ser capaces de modular con mayor precisión la respuesta inmunitaria, reduciendo efectos adversos y aumentando la eficacia vacunal. Estas innovaciones permiten diseñar vacunas más seguras y eficaces frente a enfermedades emergentes y complejas, como las infecciones virales crónicas o el cáncer<sup>66-67</sup>.

Además, la combinación de adyuvantes con tecnologías de administración avanzadas, como los sistemas de liberación controlada o las nanopartículas biocompatibles, ha abierto un nuevo campo en la inmunoingeniería. Estos sistemas no solo mejoran la estabilidad del antígeno, sino que también facilitan su direccionamiento hacia tejidos o células específicas, aumentando la eficiencia del reconocimiento inmunológico<sup>66</sup>.

En el contexto de las vacunas de ARNm o de subunidades proteicas, los adyuvantes han cobrado un papel esencial para garantizar la activación adecuada de la inmunidad adaptativa y la formación de memoria inmunológica duradera. En consecuencia, el estudio y desarrollo de nuevos adyuvantes representa una de las áreas más prometedoras de la inmunología moderna, especialmente en la búsqueda de vacunas más personalizadas y de amplio espectro<sup>66</sup>.

### **2.5.2 Funciones biológicas y mecanismos generales de acción**

El efecto de los adyuvantes puede dividirse en dos grandes mecanismos complementarios: los mecanismos de depósito y los mecanismos inmunomoduladores<sup>3</sup>. El primero consiste en la formación de un reservorio localizado del antígeno en el sitio de inyección, lo que prolonga su liberación y permite una exposición sostenida al sistema inmunitario. Este fenómeno fue descrito inicialmente con las sales de aluminio, que forman complejos estables con los antígenos y facilitan su captación por las células presentadoras de antígeno (APC)<sup>67</sup>.

Por otro lado, los mecanismos inmunomoduladores implican la activación de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR) y los receptores tipo NOD (NLR), presentes en células del sistema inmune innato, principalmente macrófagos y células dendríticas. Estos receptores reconocen señales de peligro asociadas a patógenos (PAMPs) o al daño celular (DAMPs), lo que desencadena cascadas de señalización intracelular mediadas por NF- $\kappa$ B y MAPK, responsables de la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ . Estas citocinas inducen el reclutamiento y

maduración de células inmunitarias, potenciando la presentación antigénica a los linfocitos T y la diferenciación de células B en plasmocitos productores de anticuerpos<sup>67</sup>.

En este contexto, los adyuvantes no solo amplifican la respuesta inmune, sino que también pueden orientarla hacia perfiles específicos. Por ejemplo, algunos adyuvantes favorecen una respuesta de tipo Th1, caracterizada por la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y la activación de linfocitos T citotóxicos, útil contra patógenos intracelulares como virus; mientras que otros promueven una respuesta Th2, mediada por IL-4, IL-5 e IL-13, más efectiva frente a infecciones por parásitos o para inducir una fuerte respuesta humoral<sup>68</sup>.

### **2.5.3 Adyuvantes en la Activación de las Células T**

Las células T citotóxicas se encargan de la eliminación de las células infectadas, las vacunas buscan idóneamente un estímulo fuerte y duradero en estas. Según en los estudios realizados en ratones se observan como varios adyuvantes producen un efecto fuerte en CD8, pero al replicar en seres humanos no se ha alcanzado al momento de replicar, sino que solo se observa una similitud en cuanto a la potencia de efectividad en las vacunas virales vivas replicantes como la YF-147D para la fiebre amarilla o la de la viruela. La diferencia en cuanto a la magnitud de respuesta entre ratones y humanos se asocian a factores como o diferencias biológicas, falta de replicación del antígeno y un tiempo poco prolongado del antígeno en el cuerpo. En la actualidad solo ha existido una vacuna con una alta efectividad semejante a la observada en ratones la cual fue la de ARNm de Pfizer/BioNTech<sup>68</sup>.

Los adyuvantes desempeñan un papel fundamental en la activación de las células T al potenciar la presentación de antígenos y la señalización coestimuladora requerida para su activación completa. Este proceso involucra principalmente la estimulación de las células dendríticas, que actúan como células presentadoras de antígenos (APC). Los adyuvantes facilitan la maduración de estas células, promoviendo la expresión de moléculas como MHC clase I y II, así como de coestimuladores (CD80/CD86), necesarios para que los linfocitos T reconozcan el antígeno y se active una respuesta efectiva<sup>66</sup>.

Además, algunos adyuvantes modernos, como los basados en nanopartículas, inducen la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-12 e IFN- $\gamma$ , las cuales favorecen la polarización hacia una respuesta Th1, fundamental para la activación de linfocitos T citotóxicos (CD8<sup>+</sup>). Esta activación coordinada refuerza la inmunidad celular, que resulta esencial en el control de infecciones virales y en la inmunoterapia antitumoral<sup>66</sup>.

Por otra parte, las investigaciones recientes han demostrado que el tamaño, la carga superficial y la composición química de los adyuvantes influyen directamente en la intensidad de la respuesta de las células T. Los adyuvantes convencionales, como las emulsiones de aceite en agua (MF59) o los sistemas basados en sales de aluminio, tienden a inducir predominantemente una respuesta humoral (mediada por linfocitos B), mientras que los adyuvantes de nueva generación incluidas las nanopartículas metálicas o poliméricas pueden diseñarse para potenciar selectivamente la respuesta celular<sup>68</sup>.

Las nanopartículas de plata (AgNPs), por ejemplo, han mostrado la capacidad de inducir una mayor producción de IL-2 y TNF- $\alpha$ , lo que contribuye a una activación más robusta y sostenida de las células T CD8<sup>+</sup>. Esto posiciona a las nanopartículas como prometedores adyuvantes capaces de superar las limitaciones observadas con formulaciones tradicionales y de optimizar la eficacia inmunológica de las vacunas tanto profilácticas como terapéuticas<sup>68</sup>.

#### **2.5.4 Adyuvantes Actualmente Aprobados**

Los adyuvantes aprobados se clasifican según su funcionalidad en cuanto a la eficacia en las vacunas, se encuentran divididos en dos grupos donde en el primer grupo se encuentran actúan como vehículo de entrega del antígeno; una ejemplificación encontramos la sal de aluminio y las emulsiones que mejoran la presentación del antígeno. En cuanto al segundo grupo son estimuladores que inducen la respuesta inmune innata<sup>69</sup>.

Entre los Adyuvantes aprobados en la actualidad se encuentran:

1. Sales de aluminio: Los más antiguos y comunes empleados en vacunas, su función consiste en ser el vehículo de transporte y mejoramiento de la presentación del antígeno para activar la respuesta inmune innata en TH2 principalmente. Estas como se mencionaba causan los síntomas comunes de una vacunación inflamación local al activar los NLRP3 produciendo citocinas inflamatorias. Entre sus limitaciones se encuentran su inestabilidad a ciertas temperaturas, reacciones alérgicas y inflamación<sup>69</sup>.

2. Emulsiones: Su utilización inicio gracias a Jules Freud con una emulsión de aceite y agua en parafina que contenía tuberculosis de micobacterias muertas, a pesar de que rápidamente destaco como un fuerte adyuvante inmunológico este presento inconvenientes como biodegradabilidad, reactogenicidad, calidad, toxicidad y reproducibilidad. Pero por medio de este adyuvante incompleto se llegó a las emulsiones de aceite y agua como MF59, AS03 y AF03; actualmente aprobados en vacunas para humanos, estos actúan como transportadores de antígeno y reclutadores de APCs para dirigirse a las células mieloides, además de ser promovedores de la excreción de ATP extracelular para activar inmunidad innata<sup>69</sup>.

3. Inmunoestimulante basados en Liposomas: El único que encapsula en la bicapa fosfolipídica, de este grupo solo se encuentra aprobado el AS01 el cual es empleado en la vacuna para la malaria, VIH y Tuberculosis. Su mecanismo de acción consiste en dos moléculas inmunoestimuladoras distintas que están encapsuladas la MPLA y la QS-21, por el liposoma ambas son entregadas a las células por endocitosis. El QS-21 desestabiliza lisosoma para activar la tirosina quinasa (SYK). Mientras la MPLA induce la señalización dependiente de TRIF, ambas sinérgicamente activan la inflamación por medio de la Caspasa-1<sup>69</sup>.

4. Oligodesoxinucleótidos CpG-ODN: Estos actúan en los endosomas positivas del receptor de transferrina para mejorar la producción de inflamación y estimula directamente células Beta, en este grupo tenemos los CpG 1018 o CpG-ODN<sup>69</sup>.

### **2.5.5 Adyuvantes y sinergia con la inmunidad innata y adaptativa**

Los adyuvantes son esenciales para vincular la inmunidad innata con la adaptativa. Al inducir la maduración de las células dendríticas y la secreción de citocinas, facilitan la activación de linfocitos T cooperadores y citotóxicos. Este proceso conduce a la expansión clonal de linfocitos específicos y a la formación de células de memoria inmunológica, base de la protección duradera conferida por las vacunas<sup>70</sup>.

Además, los adyuvantes determinan el tipo de respuesta inmune inducida por la vacuna. Por ejemplo, la adición de MPL en vacunas recombinantes ha demostrado mejorar la inducción de linfocitos T CD8+, mientras que adyuvantes basados en emulsiones de escualeno, como MF59, aumentan la magnitud de la respuesta de anticuerpos neutralizantes<sup>70</sup>.

En los últimos años, la investigación ha avanzado hacia adyuvantes de nueva generación, más seguros y precisos, que buscan imitar las señales moleculares de los patógenos sin causar efectos adversos significativos. En este contexto, las nanopartículas metálicas, y particularmente las de plata, se han convertido en una línea de investigación prometedora por su capacidad para interactuar con membranas celulares, modular la liberación de citocinas e influir en la presentación antigénica<sup>70</sup>.

En conclusión, los adyuvantes constituyen una herramienta clave en la mejora de las vacunas contemporáneas, ya que optimizan la eficacia inmunológica, reducen la dosis de antígeno y permiten diseñar estrategias vacunales personalizadas. No obstante, su incorporación requiere una evaluación cuidadosa de su biocompatibilidad, toxicidad y estabilidad, dado que una activación inmunitaria excesiva podría desencadenar reacciones inflamatorias no deseadas o efectos adversos sistémicos<sup>70</sup>.

### **2.6 Vacunas y Adyuvantes: Balance entre Eficacia e Inmunotoxicidad**

Según el informe del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) del Ministerio de Salud de Costa Rica, entre el 24 de diciembre de 2020 y el 12 de febrero de 2022, se

registraron un total de 7,163 notificaciones de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) para la vacuna Pfizer–BioNTech, y 4,239 para la vacuna AstraZeneca. De estas, se analizaron 6,951 y 4,052 notificaciones, respectivamente. Los eventos más reportados con Pfizer incluyeron cefalea, dolor en el sitio de aplicación y fiebre; mientras que con AstraZeneca, cefalea, fiebre y mialgia fueron los más comunes. Es importante destacar que el 0.1% de las personas vacunadas notificaron un ESAVI, clasificándolos como casos raros<sup>71</sup>.

ESAVI se define como cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable y no intencionada que ocurre luego de la vacunación o inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna. Así mismo, se compone con números reunidos por las regiones de las Américas con opiniones o experiencias de la población y expertos especialistas en inmunización<sup>71</sup>.

El síndrome de ASIA, un trastorno autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes se conforma por un conjunto de síntomas y signos que se presentan post exposición a los adyuvantes, los cuales son componentes esenciales en una parte de las vacunas, prótesis y dispositivos médicos. Su efecto en vacunas se presenta como una desregulación en la inmunidad humoral y celular frente a los antígenos. Esta predisposición está asociada a factores genéticos (alelos como HLA-DQ2 y DRW53). En las vacunas con hidróxido de aluminio como adyuvante se observa una mayor incidencia<sup>71</sup>.

Según algunos estudios in vivo e in vitro, se evaluó cómo afecta la inmunogenicidad de las nanopartículas de plata (AgNPs), ya que su efecto en el sistema inmune puede activar o interferir en el mismo al relacionarse con los macrófagos, monocitos, células dendríticas y linfocitos, iniciando el proceso de liberación de proinflamatorios. Al desencadenar el proceso de inflamación, pueden causar inmunosupresión, hipersensibilidad, autoinmunidad o disminuir la respuesta inmunitaria. Los estudios demostraron que las nanopartículas metálicas pueden reducir la producción de anticuerpos, además de comprometer la inmunidad debido a la disminución de la actividad de las células NK y de los linfocitos<sup>72,73</sup>.

## 2.6 1 Mecanismo de acción de las vacunas con adyuvantes asociado al ASIA

Según se viene planteando la aparición de ASIA se liga a los adyuvantes, asimismo se presente en individuos con predisposición genética, particularmente a los alelos HLA-DRB1, HLA-B27, HLA-DR5, HLA DQ2, DRW53, HLA-DR4, HLA-C y el gen PTPN22. El conjunto de la predisposición genética, interacciones y el factor de los adyuvantes desencadenan el fenómeno de autoinmunidad, se sabe que la adición de los adyuvantes en las vacunas se aplica para potenciar la respuesta inmune contra los antígenos y como facilitador en la interacción antígeno receptor; pero en algunos casos esto puede influir de manera perjudicial o desencadenar efectos perjudiciales<sup>73</sup>.

Como se describe en la literatura los adyuvantes actúan por diferentes vías en el organismo, en los cuales algunos son en los que se genera u originan el ASIA; entre los mecanismos más comunes se encuentran:

- Activación del inflamoma NLRP3: Al activar en NLRP3 el cual es un complejo multiproteico intracelular, este a su vez activa la liberación de las citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y IL-18. Por esta vía se ha registrado que el adyuvante de sales de aluminio actúa, además de evidenciar un daño en la membrana lisosoma para activar el NLRP3 de manera indirecta por medio de la captosina B<sup>72-74</sup>.

- Interacción de las Células Dendríticas (Dcs): Esta vía aumenta la liberación de quimiocinas en el lugar de aplicación de la vacuna. En el caso del aluminio no se une a receptores específicos en la superficie de las DCs, interactúa con los lípidos de su membrana plasmática, lo que provoca una reorganización lipídica que desencadena procesos fagocíticos mediados por las vías de señalización Syk y PI3K. Además, esta vía facilita el ingreso del antígeno soluble a través de la membrana, lo cual potencia la interacción entre las DCs y los linfocitos T CD4+, favoreciendo una respuesta inmunitaria tipo Th2 y estimulando la activación de las células B<sup>72-74</sup>.

- Polarización de Macrófagos y Estrés Oxidativo: Dentro de las células favorece la polarización de los macrófagos hacia un perfil inflamatorio tipo M1. Este proceso se da por

múltiples vías, entre ellas la inhibición del descenso del pH en los fagosomas, el incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), el deterioro de la membrana de los fagosomas, la liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) al exterior de la célula, y alteraciones en el metabolismo celular. Tanto las ROS como las especies reactivas de nitrógeno pueden inducir la muerte celular programada (apoptosis) en los macrófagos, liberando partículas que pueden ser captadas nuevamente por otras células, manteniendo así un estado inflamatorio prolongado<sup>72-74</sup>.

- Aumento de la Adyuvaticidad: La liberación de ácido úrico de células necróticas y el ADN derivado de la célula huésped también median la actividad adyuvante, potenciando la respuesta inflamatoria<sup>72-74</sup>.

- Respuestas Alérgicas y Pulmonar: Se sabe que los adyuvantes estimulan un tipo de respuesta inmune asociada con el aumento de los niveles de IgE y eosinófilos, lo que se relaciona con reacciones alérgicas. En análisis clínicos con ratones, se ha observado que las vacunas con aluminio pueden inducir inflamación pulmonar de tipo alérgico<sup>72-74</sup>.

El estudio y análisis de los mecanismos o dianas por las que los adyuvantes pueden causar o desencadenar esta compleja cascada de activación que lleva a ASIA, se basaron en el estudio del adyuvante de Aluminio y sus derivados debido a que como este en la historia es el más antiguo de todos, del mismo modo influye en que este sea el que más estudios, bases científicas e información en aplicación se cuenta<sup>74</sup>.

## **2.7. Nanopartículas de Plata: Evolución en la historia y Aplicaciones.**

La plata en su paso en la historia tiene su punto crucial en la historia en los años 1940 un antes y un después, la plata se empleaba como regenerativo y antimicrobiano, pero fue desplazado por la penicilina tras su descubrimiento. En la actualidad se avanzó hasta las AgNPs las cuales demostraron una efectividad contra más de 650 patógenos, en los que se incluyen bacterias, virus y hongos. Por su acción como antimicrobiano y antiviral se analizó su efectividad en diversas cepas en las que se encontró actividad en cepas

*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia stuartii*, *Citrobacter freundii* y *Serratia marcescens*; colocando como adyuvante terapéutico en infecciones<sup>75</sup>.

Las nanopartículas de plata (AgNPs) representan uno de los mayores avances en la intersección entre la nanotecnología y la biomedicina, debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas que las diferencian de la plata convencional. Estas nanopartículas, con tamaños que oscilan entre 1 y 100 nanómetros, poseen una elevada relación superficie/volumen, lo que potencia su reactividad biológica y su capacidad para interactuar con membranas celulares, proteínas y material genético microbiano<sup>75</sup>.

Desde el punto de vista histórico, la evolución de las AgNPs se asocia con el perfeccionamiento de técnicas de síntesis “verdes” y controladas, que permiten obtener partículas de tamaño y morfología uniforme, minimizando su toxicidad. Su uso actual se ha extendido no solo al campo de la medicina como agente antimicrobiano, antiviral, antifúngico y antiinflamatorio sino también en dispositivos médicos, recubrimientos hospitalarios, textiles y sistemas de liberación controlada de fármacos<sup>75</sup>.

En el contexto inmunológico, las AgNPs han despertado un gran interés como adyuvantes en el desarrollo de vacunas de nueva generación. Diversos estudios han demostrado que estas nanopartículas son capaces de potenciar la respuesta inmune tanto humoral como celular al mejorar la presentación de antígenos y activar receptores tipo Toll (TLR) en células dendríticas y macrófagos<sup>75</sup>.

Esta activación promueve la liberación de citocinas como IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-12, generando un microambiente proinflamatorio controlado que facilita la maduración de las células presentadoras de antígenos y la activación de linfocitos T y B. Además, las AgNPs pueden actuar como portadoras del antígeno, protegiéndolo de la degradación y facilitando su transporte a los ganglios linfáticos, donde se produce la activación inmunitaria primaria. Estas características las posicionan como una alternativa prometedora frente a los adyuvantes tradicionales, especialmente en vacunas que requieren una respuesta celular robusta<sup>76</sup>.

No obstante, el uso biomédico de las AgNPs también plantea desafíos relacionados con su seguridad y biocompatibilidad. La toxicidad potencial depende de factores como el tamaño, la dosis, la carga superficial y los agentes estabilizadores utilizados en su síntesis. Algunos estudios han reportado que concentraciones elevadas de AgNPs pueden inducir estrés oxidativo, daño mitocondrial y alteraciones en la integridad de las membranas celulares, afectando tanto células inmunitarias como tejidos no diana<sup>76</sup>.

Por lo anterior, las investigaciones actuales se centran en optimizar las formulaciones mediante recubrimientos biocompatibles (como quitosano, PEG o proteínas séricas) que mejoren la tolerancia biológica sin disminuir su capacidad inmunoestimulante. En conjunto, la historia y evolución de las nanopartículas de plata reflejan un tránsito desde un agente antimicrobiano ancestral hacia un potencial modulador inmunológico de alta precisión, con amplias perspectivas en vacunología y terapias personalizadas<sup>76</sup>.

## **2.7.1 Nanopartículas de Plata (AgNPs): Síntesis, Métodos de obtención y Características Físicoquímicas.**

### **2.7.1.1 Síntesis y Métodos de obtención**

Las AgNP's muestran una fuerte resonancia plasmónica, alta conductividad y reactividad superficial, pero son sensibles a la oxidación, por lo que se emplean recubrimientos protectores o funcionalización superficial. Sus propiedades fisicoquímicas dependen estrechamente de parámetros de síntesis como la temperatura, la relación molar y el tiempo de reacción, lo que permite personalizar su comportamiento para aplicaciones específicas en el campo médico o sensorial<sup>76</sup>.

Para la elección del método de obtención de las nanopartículas de plata es dependiente al objetivo y la necesidad, si se busca un control preciso sobre el tamaño y la uniformidad se requiere de un método convencional; pero si en contrario se busca sostenibilidad, bajo costo y biocompatibilidad los métodos verdes son los que mejor se adaptan; se clasifican en tres tipos Físicos, Químicos y Biológicos<sup>77</sup>.

El método de Creighton o método químico, basado en la reducción química del nitrato de plata ( $\text{AgNO}_3$ ) con borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ), es el más utilizado para sintetizar nanopartículas de plata (NPs-Ag) por su simplicidad, control y reproducibilidad. Bajo condiciones controladas como agitación vigorosa y enfriamiento, se obtienen partículas uniformes de aproximadamente 10 nm y distribución monodispersa. El proceso permite ajustar el tamaño de las nanopartículas modificando la relación molar entre los reactivos, lo que lo hace ideal para aplicaciones biomédicas como vacunas, donde se requiere alta estabilidad, precisión y estandarización<sup>78</sup>.

En cuanto a los métodos verdes o de biosíntesis, clasificado como un método biológico, se presentan como una alternativa ecológica y biocompatible a los métodos químicos convencionales para la síntesis de nanopartículas de plata (NPs-Ag). Utilizan extractos de plantas (como té verde o romero) o sobrenadantes de cultivos bacterianos (como *Pseudomonas aeruginosa*) como agentes reductores y estabilizantes, evitando el uso de químicos tóxicos. Son procesos económicos, sostenibles y fácilmente escalables, además de generar nanopartículas más biocompatibles, ideales para aplicaciones médicas. Sin embargo, presentan menor control en la forma y tamaño de las partículas, que suelen ser más grandes (50–100 nm) y con morfologías variadas, a diferencia del método de Creighton que produce NPs más uniformes<sup>78,79</sup>.

En cuanto a los métodos físicos, como la evaporación-condensación y la ablación láser en líquidos, ofrecen un control preciso sobre las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas de plata (AgNPs). En la evaporación-condensación, la plata se vaporiza y se condensa en nanopartículas de alta pureza, sin agentes químicos, permitiendo controlar su tamaño y morfología, aunque es un proceso costoso que requiere condiciones estrictas. La ablación láser, por su parte, genera nanopartículas de tamaño controlado al impactar un láser sobre un blanco de plata sumergido en líquido, lo que permite ajustar las características de las partículas mediante parámetros como la energía del láser<sup>76</sup>.

**Tabla 1. Cuadro Comparativo de métodos de síntesis de AgNP's**

| Criterio | Método Físico | Método Químico | Método Biológico |
|----------|---------------|----------------|------------------|
|----------|---------------|----------------|------------------|

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <b>Enfoque</b>                                    | “Top-down”: descomposición de materiales a granel.   | “Bottom-up”: reducción de iones metálicos mediante agentes químicos.   | “Bottom-up”: reducción biológica mediante extractos o microorganismos.   |
| <b>Técnicas Comunes</b>                           | Evaporación-condensación, ablación láser.  | Reducción química, microemulsión, sonoquímica, fotorreducción.   | Uso de extractos de plantas, bacterias, hongos, algas o ADN.   |
| <b>Ventajas</b>                                   | Alta pureza, sin contaminación química.  | Producción rápida, económica y a gran escala.  | Ecológico, no tóxico, biocompatible, estabilización natural.   |
| <b>Desventajas</b>                                | Costoso, bajo rendimiento, requiere equipos sofisticados.  | Uso de agentes tóxicos, generación de residuos, difícil control del tamaño.  | Síntesis más lenta, variabilidad en resultados, necesita purificación.   |
| <b>Control de Propiedades y Biocompatibilidad</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Buen control de tamaño y morfología.</li> <li>- Alta pureza, pero sin recubrimiento biológico.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Requiere estabilizantes; control variable según condiciones.</li> <li>- Depende del estabilizador; residuos pueden causar toxicidad.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajustable mediante pH, temperatura, concentración de extractos.</li> <li>- Alta biocompatibilidad por presencia de biomoléculas naturales.</li> </ul> |
| <b>Aplicaciones Sugeridas</b>                     | Dispositivos médicos, óptica, sensores.  | Antibacteriano, catalizadores, liberación de fármacos.   | Medicina regenerativa, terapias anticancerígenas, aplicaciones farmacéuticas sostenibles.  |

**Fuente:** Elaboración propia con base a las referencias <sup>79-81</sup>.

### 2.7.1.2 Características fisicoquímicas de las Nanopartículas

Las nanopartículas son estructuras clave en la nanotecnología, caracterizadas por tener un tamaño entre 1 y 100 nanómetros, lo cual influye directamente en sus propiedades. Su estructura morfológica se compone de tres partes principales: el núcleo, que determina sus aplicaciones terapéuticas; la carcasa, que puede añadirse para encapsular y proteger el núcleo; y la superficie, que presenta una química distinta y puede ser funcionalidad. Esta funcionalización permite añadir grupos específicos, iones metálicos, polímeros o péptidos. Gracias a esto, se mejora su estabilidad, se evita la agregación y se ajustan sus propiedades según el uso deseado. El diseño controlado de estas características permite optimizar su

rendimiento en aplicaciones biomédicas, electrónicas o ambientales. Así, su tamaño y composición hacen que presenten propiedades únicas respecto a los materiales a escala macro<sup>80,81</sup>.

Los materiales inorgánicos llamados AgNP's tienen menos de 100 nm y se emplean principalmente por sus propiedades ópticas, electrónicas y antibacterianas. Suelen ser esféroides, aunque pueden ser cúbicas, triangulares o irregulares. El tamaño influye en su penetración celular, transporte y destino biológico; cuanto más pequeñas, mayor área superficial y liberación más rápida. La forma y el método de síntesis determinan sus características funcionales<sup>82</sup>.

Las AgNP's presentan un equilibrio electrostático conocido como efecto Donnan, donde las atracciones entre cationes de plata y grupos funcionales poliméricos generan una distribución más uniforme al reducir su penetración. Este efecto facilita que las nanopartículas formen iones que interactúan con patógenos y se separen o unan según sea necesario, prolongando la desinfección. Además, su carga superficial se aprovecha en sistemas Drug Delivery para dirigir fármacos a órganos específicos e interferir en estructuras proteicas virales, como las del SAR-COV-2<sup>83</sup>.

Un estudio del Instituto Tecnológico de Massachusetts desarrolló nanopartículas esféricas de 150 nanómetros, diseñadas específicamente para vacunas. Estas partículas, con carga positiva, se unen al ARN de carga negativa, formando un complejo estable para entregar material genético. Su diseño biomédico aprovecha la superficie proteica para facilitar la entrada en las células, como hacen los virus<sup>84</sup>.

De acuerdo con la literatura científica, el tamaño de las partículas, la carga superficial y el recubrimiento con materiales como carbohidratos y proteínas han demostrado influir en la capacidad de las nanopartículas de plata (AgNPs) para unirse a moléculas o sustratos. Asimismo, se observó una reducción significativa en el título viral y en el porcentaje de inhibición durante los ensayos de pre y post tratamiento con nanopartículas de plata

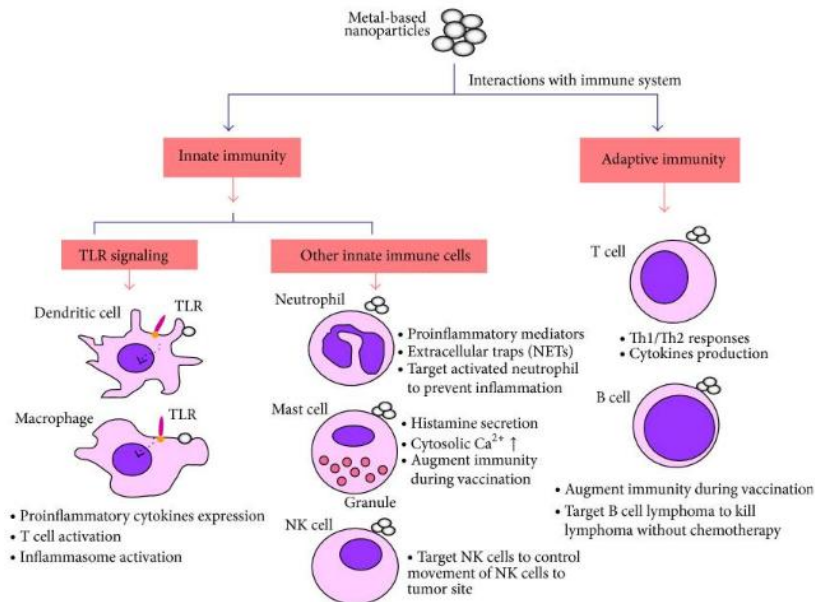
sintetizadas electroquímicamente, cuyos tamaños oscilan entre 2.6 y 30 nanómetros, evidenciando una destacada actividad antiviral<sup>85,86</sup>.

### **2.7.1.3 Mecanismo de Acción y características fisicoquímicas asociado a su efecto en Vacunas**

La interacción entre las células dendríticas y las vacunas con nanopartículas se basa en la capacidad de estas células, en su forma inmadura, para elevar la captación, fagocitar y presentar antígenos en su superficie, lo que las convierte en la principal diana de los adyuvantes vacunales. Estos adyuvantes actúan específicamente aumentando la respuesta inmunitaria frente a un antígeno, principalmente mediante la activación directa de las células dendríticas. En este sentido, las nanopartículas pueden funcionar como plataformas que mejoran esta activación, facilitando una respuesta inmune más eficaz y dirigida<sup>83</sup>.

Las nanopartículas metálicas, como AuNP y AgNP, se destacan como vehículos de ácidos nucleicos en terapias génicas por su capacidad de formar complejos estables con ADN o ARNi y protegerlos de la degradación enzimática. Por ejemplo, el motivo RGDS funcionalidad en PEG/CTS-g-PAAm@AgNP mejora la entrega génica, mientras que las AgNP modificadas con carbosilano-dendrones potencian la captación celular de ARNi. Estos vectores no virales ofrecen baja inmunogenicidad, fácil modificación y potencial de focalización, superando limitaciones de los sistemas virales. Sin embargo, la toxicidad biológica y genotoxicidad en células de mamífero sigue siendo un desafío importante, lo que orienta la investigación a optimizar la superficie de las nanopartículas para aumentar la eficacia y reducir riesgos<sup>87</sup>.

#### **figura 4. Interacción de las nanopartículas metálicas con el sistema inmune.**



**Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>88</sup>.**

En cuanto a investigaciones recientes han evidenciado que las nanopartículas de plata (AgNPs) poseen una amplia acción antiviral, capaces de inactivar diversos virus o interferir en su capacidad de unirse a las células huésped. Se ha comprobado su efectividad frente a virus de ADN y ARN, tanto envueltos como no envueltos. Las propiedades antivirales de las AgNPs dependen de factores similares a los que determinan su acción antibacteriana, entre ellos el tamaño, la forma, la concentración y el tipo de funcionalización superficial<sup>89</sup>.

#### 2.7.1.4 Toxicidad asociada a las Nanopartículas de plata (AgNP's)

Las nanopartículas de plata (AgNPs) muestran una baja absorción sistémica tras su administración oral, estimada entre 1 y 4%. Cuando son inhaladas, pueden llegar al sistema gastrointestinal. En el organismo, tienden a acumularse en órganos como el bazo, los riñones y, en menor proporción, en el cerebro. La exposición prolongada se ha relacionado con daño neuronal. En el sistema inmunológico, estudios in vitro señalan que promueven la liberación de citoquinas en macrófagos, mientras que investigaciones in vivo han identificado reacciones alérgicas después de su administración intravenosa. Además, en ratas se han observado estrés oxidativo e inflamación, dependiendo del tamaño y la dosis de las partículas.

Estos resultados sugieren un posible efecto genotóxico. La toxicidad de las AgNPs varía según la vía de exposición y sus propiedades físicas<sup>90</sup>.

Las investigaciones en animales han demostrado que la exposición a nanopartículas de plata (Ag) causa toxicidad celular en el hígado, con alteraciones mitocondriales, aumento del estrés oxidativo y apoptosis. Este daño se relaciona con el desequilibrio de glutatión y la acumulación de especies reactivas de oxígeno, especialmente con partículas de entre 15 y 100 nm. En un estudio con células madre espermatozonales de ratón, se observó una toxicidad dependiente de la concentración, siendo las nanopartículas de plata las más tóxicas. Asimismo, en 2010 se comprobó que tanto la plata disuelta como en forma de nanopartículas causaba toxicidad en embriones de peces. Otros estudios también informaron que una exposición prolongada provoca alteraciones en la función pulmonar y respuestas inflamatorias. En ratones hembra, las nanopartículas más pequeñas (10 nm) generaron mayores daños histopatológicos en el hígado y el bazo, lo que indica una mayor toxicidad aguda asociada al menor tamaño de partícula<sup>91</sup>.

**Tabla 2. Cuadro resumen sobre toxicidad de AgNP's en Órganos**

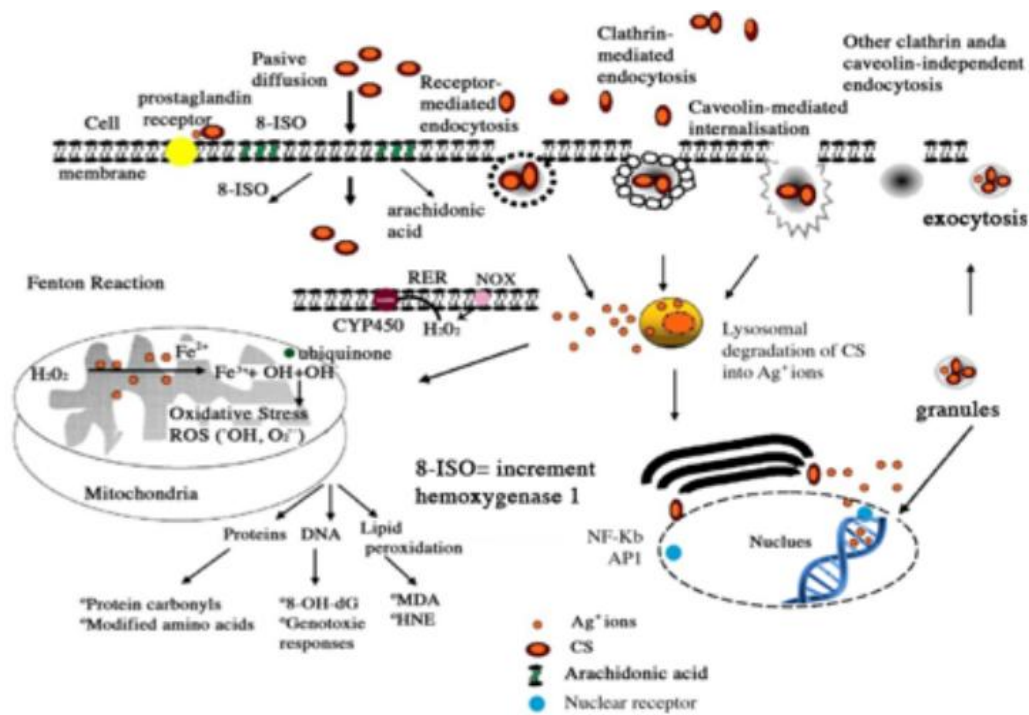
| <b>Órgano</b>                         | <b>Modelo Animal</b>                  | <b>Efectos Tóxicos</b>  | <b>Mecanismo Principal</b>   |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| <b>Hígado</b>                         | Ratones Macho                         | Alteraciones ultraestructurales, necrosis focal, apoptosis hepatocitaria. | Estrés oxidativo con producción de radicales libres, daño mitocondrial, apoptosis. |
| <b>Intestino, Hígado y Branquias</b>  | Pez cebra                             | Daños reversibles en epitelio mucoso, afectación hepática.                | Toxicidad oxidativa, daño tisular.   |
| <b>Sistema Nervioso y Metabolismo</b> | Drosophila melanogaster               | Anormalidades metabólicas y aumento ROS.                                  | Estrés oxidativo.  |
| <b>Pulmones</b>                       | Ratones y humanos, inhalación crónica | Acumulación, daño tisular pulmonar, daño a barrera epitelial.             | Estrés oxidativo, daño a proteínas unión estrecha, disfunción respiratoria.        |

|                |                                     |  |  |
|----------------|-------------------------------------|--|--|
| <b>Corazón</b> | Estudios in vitro en cardiomiocitos | Inhibición canales iónicos IK1 e INa, colapso transmembrana, electrofisiológica. | Liberación de iones Ag <sup>+</sup> , alteración equilibrio iónico, estrés citotóxico. |
|----------------|-------------------------------------|--|--|

**Fuente: Elaboración propia en base a referencia<sup>91</sup>.**

La toxicidad principalmente aumenta por su tamaño pequeño que facilita su entrada y distribución en el cuerpo, afectando membranas celulares y orgánulos como mitocondrias y lisosomas. Su toxicidad está mediada por la interrupción del transporte de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial, principalmente por la interacción con la ubiquinona, lo que genera estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Este estrés provoca daño celular, apoptosis y necrosis, así como daño al ADN con potencial genotoxicidad. Además, la forma iónica (Ag<sup>+</sup>) es altamente tóxica, liberándose de las nanopartículas, y la toxicidad varía según su tamaño, forma, carga y concentración. Estas partículas pueden acumularse en órganos como hígado, riñón y cerebro, causando toxicidad sistémica y afectando funciones inmunológicas<sup>92</sup>.

**figura 5. Supuestos mecanismos de entrada y sus efectos.**



Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>92</sup>.

### 2.7.1.5 Asociación de la toxicidad según el tamaño de las AgNP.

En estudios recientes realizados en ratas maduras y en desarrollo se asoció un efecto nefrotóxico, donde las AgNP pueden traspasar la barrera hematoencefálica, en el estudio se emplearon dos tamaños de AgNP una de 20 nm y 70 nm en donde se destacó como la de menor tamaño tenía más toxicidad. Asimismo, los efectos a nivel neuronal no se deben solo a los iones de plata ( $Ag^+$ ) que aumentan su liberación al ingresar a las células, sino que de las propias nanopartículas de plata que causan una afección en la estructura neuronal, frenan el crecimiento y bloquean la liberación de dopamina. Zhang et al. investigaron el efecto citotóxico de AgNP de 10 nm y 50 nm, demostrando que ambos tamaños inhiben significativamente bacterias y aumentan la apoptosis celular. La exposición a AgNP incrementa la producción de ROS y las partículas de 10 nm generan un daño celular mayor<sup>93</sup>.

Diversos estudios han confirmado que el tamaño de las nanopartículas de plata (AgNPs) es un determinante crítico de su toxicidad biológica. Las AgNPs de menor tamaño,

generalmente por debajo de 20 nm, poseen una mayor superficie específica y, en consecuencia, una mayor capacidad de interacción con componentes celulares como membranas, mitocondrias y ADN. Esta alta reactividad incrementa la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), desencadenando estrés oxidativo, inflamación y apoptosis<sup>93</sup>.

En modelos animales, las AgNPs más pequeñas han mostrado una mayor capacidad de atravesar barreras fisiológicas, incluyendo la hematoencefálica y la placentaria, lo que puede generar efectos neurotóxicos y afectar el desarrollo embrionario. Este comportamiento contrasta con las nanopartículas de mayor tamaño, que tienden a acumularse principalmente en hígado y riñones, donde inducen toxicidad por mecanismos dependientes de concentración y tiempo de exposición<sup>93</sup>.

En el ámbito neurobiológico, se ha observado que las AgNPs de tamaño reducido pueden alterar la homeostasis neuronal al interferir con el transporte axonal y la liberación de neurotransmisores. Estas partículas, al ingresar en el sistema nervioso central, promueven un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la activación de la microglía, generando un microambiente proinflamatorio. Este proceso puede derivar en la disminución de la síntesis de dopamina, un neurotransmisor esencial en la regulación motora y del estado de ánimo, lo que sugiere posibles implicaciones neurodegenerativas a largo plazo. Además, las AgNPs inducen alteraciones en la morfología mitocondrial y en la expresión de genes relacionados con la apoptosis, afectando la integridad de las neuronas corticales y dopaminérgicas<sup>94</sup>.

A nivel renal, la exposición a AgNPs también se ha vinculado con daño tubular y glomerular, caracterizado por la acumulación de partículas en el epitelio renal y la alteración en los niveles de creatinina y urea sérica. Los estudios histopatológicos en ratas expuestas a AgNPs de 20 nm y 70 nm han mostrado degeneración tubular, necrosis focal y presencia de cuerpos apoptóticos, siendo las partículas más pequeñas las responsables de un daño más extenso. Estos hallazgos se atribuyen a la liberación intracelular de iones  $\text{Ag}^+$  (iones plata), que interactúan con proteínas sulfuradas y estructuras de ADN, afectando las funciones

metabólicas del riñón. De forma acumulativa, la exposición prolongada puede provocar nefrotoxicidad progresiva, estrés oxidativo sistémico y desequilibrio electrolítico<sup>94</sup>.

Por estas razones, el diseño de las AgNPs con fines biomédicos incluyendo su uso como adyuvantes vacunales o agentes antimicrobianos requiere un control estricto del tamaño, la morfología y la química superficial. Las estrategias más recientes en nanotecnología apuntan a reducir la toxicidad mediante recubrimientos biocompatibles y optimización de la dosis, buscando mantener la eficacia terapéutica sin comprometer la seguridad celular. En este sentido, comprender la relación entre el tamaño de las AgNPs y su toxicidad es esencial para establecer parámetros de seguridad en su aplicación clínica, garantizando que su potencial inmunoestimulante y antimicrobiano se aproveche sin generar efectos adversos sistémicos<sup>94</sup>.

**Tabla 3. Toxicidad influenciada según el tamaño de las AgNP's**

| <b>Tipo Células</b>              | <b>Tamaño de la AgNP</b> | <b>Efecto Tóxico</b>   |
|----------------------------------|--------------------------|--|
| Células de Kupffer               | 10 nm                    | Destrucción y reducción del RE, hinchazón mitocondrial y vacuolización citoplasmática                        |
| Células epiteliales de la mucosa | 20, 40 y 50 nm           | Edema subepitelial, hiperplasia, fusión lamelar y reducción de la longitud de las vellosidades intestinales. |
| células neuronales               | 20 y 70 nm               | Inhibición del eflujo de dopamina tanto en neuronas maduras como en desarrollo                               |
| <i>Azotobacter vinelandii</i>    | 10 y 50 nm               | Producción de ROS  |

**Fuente: Elaboración propia en base a la referencia<sup>91</sup>.**

## **2.8 Nanotecnología y inmunogeniería en adyuvantes más selectivos**

La citotoxicidad de las nanopartículas de plata (AgNP) depende de su concentración, tamaño, forma y química superficial. Las más pequeñas suelen ser más antimicrobianas, pero también más citotóxicas. El recubrimiento con polímeros biocompatibles como PEG o

quitosano reduce los riesgos al limitar la liberación de iones de plata y mejorar la estabilidad. Además, ajustar los parámetros de síntesis permite controlar la morfología y el tamaño para lograr mayor seguridad en aplicaciones biomédicas<sup>95</sup>.

La nanotecnología y la inmunoingeniería han revolucionado el diseño de adyuvantes vacunales, permitiendo desarrollar formulaciones más seguras, específicas y eficaces. En este contexto, las nanopartículas de plata (AgNPs) representan una de las plataformas más prometedoras gracias a su capacidad para modular de manera precisa la respuesta inmune. Al ser diseñadas a escala nanométrica, las AgNPs pueden funcionalizarse con proteínas, péptidos o antígenos, dirigiendo su acción hacia células inmunitarias específicas, como las dendríticas o los macrófagos<sup>95</sup>.

Esta ingeniería molecular mejora la internalización del antígeno y su procesamiento por la vía del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), aumentando la activación tanto de linfocitos T CD4<sup>+</sup> como CD8<sup>+</sup>. De esta forma, la inmunoingeniería basada en nanopartículas busca emular la respuesta inmunitaria generada por los patógenos naturales, pero con una precisión controlada que minimiza la inflamación excesiva o los efectos adversos<sup>95</sup>.

Además, la aplicación de recubrimientos biocompatibles como el polietilenglicol (PEG), el quitosano, las proteínas séricas o los lípidos naturales ha permitido reducir notablemente la toxicidad de las AgNPs sin comprometer su eficacia inmunoestimulante. Estos recubrimientos no solo estabilizan la nanopartícula evitando su aglomeración, sino que también limitan la liberación de iones de plata, responsables en parte del estrés oxidativo celular<sup>95</sup>.

A su vez, tales modificaciones mejoran la biodistribución y la vida media circulante, facilitando que las nanopartículas lleguen a órganos linfoides secundarios donde ocurre la activación inmunitaria. Gracias a estos avances, la nanotecnología permite ajustar con precisión parámetros como el tamaño, la carga superficial o el índice de dispersión, optimizando el equilibrio entre inmunogenicidad y biocompatibilidad. Este control fino sobre

las propiedades fisicoquímicas posibilita el diseño de adyuvantes personalizados, adaptados a distintos tipos de vacunas desde subunidades proteicas hasta vacunas de ARNm<sup>95</sup>.

En paralelo, la integración de la inmunoingeniería computacional y los modelos en silicio ha impulsado el desarrollo de adyuvantes inteligentes, capaces de predecir y modular la respuesta inmune deseada. Estas herramientas permiten anticipar cómo interactuarán las nanopartículas con los receptores celulares y con el microambiente inmunitario, acelerando el proceso de diseño racional de nuevos adyuvantes<sup>95</sup>.

Asimismo, las AgNPs combinadas con otras plataformas nanométricas como liposomas, dendrímeros o nanopartículas de oro están siendo evaluadas para potenciar respuestas más selectivas y duraderas, reduciendo al mismo tiempo el riesgo de reacciones inflamatorias sistémicas. De esta manera, la convergencia entre nanotecnología e inmunoingeniería marca un hito hacia una nueva generación de vacunas más precisas, seguras y adaptables a distintas patologías, incluyendo enfermedades infecciosas emergentes y cáncer<sup>95</sup>.

## **2.9 Ensayos Clínicos realizados en Vacunas con Nanopartículas como adyuvante**

El estudio de Huang et al. analizó la eficacia de vacunas basadas en nanotecnología contra variantes del SARS-CoV-2 durante la pandemia de 2019. Las vacunas nanométricas de Moderna (ARNm-1273) y Pfizer-BioNTech (BNT162b2), con nanopartículas lipídicas, lograron una protección superior al 94% y mantuvieron su efecto durante seis meses con mínima disminución. Su desarrollo fue más rápido que el de las vacunas tradicionales; por ejemplo, Moderna inició ensayos clínicos de fase I en solo 63 días<sup>96</sup>.

El estudio COVE, publicado en The New England Journal of Medicine en diciembre de 2020, evaluó la eficacia y seguridad de la vacuna ARNm-1273 (Moderna) contra el SARS-CoV-2 en un ensayo fase 3 con 30.420 participantes en EE. UU. Los voluntarios fueron asignados aleatoriamente a recibir dos dosis de 100 µg de ARNm-1273 o placebo, con 28 días de diferencia. Se confirmaron 185 casos de COVID-19 en el grupo placebo y 11 en el grupo vacunado, lo que representa una eficacia del 94,1 % para prevenir la enfermedad

sintomática y 100 % para prevenir casos graves. Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección, fatiga, cefalea y mialgias, generalmente leves o moderados y transitorios. Los eventos adversos graves fueron raros y comparables entre grupos<sup>97</sup>.

El estudio publicado en Nature evaluó la capacidad neutralizante del suero de personas vacunadas con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a diversas variantes del SARS-CoV-2, incluyendo B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.618 (detectadas en India) y B.1.525 (Nigeria). Se analizaron muestras de suero de 20 voluntarios dos o cuatro semanas después de su segunda dosis. Aunque los títulos de neutralización fueron menores contra algunas variantes (especialmente B.1.617.1), todas fueron neutralizadas eficazmente. Se concluyó que la vacuna mantiene una respuesta inmunitaria eficaz frente a las variantes analizadas, y que la inmunización masiva sigue siendo esencial para controlar la pandemia. Además, destacaron que la protección no depende solo de anticuerpos, sino también de respuestas celulares (CD4+, CD8+), que refuerzan la eficacia de la vacuna<sup>98</sup>.

Bianchi, et al. en la investigación de desarrolla nanopartículas con propiedades adyuvantes pro-Th1, capaces de estimular una respuesta inmune celular y humoral mediante la producción de anticuerpos IgG2a y la secreción de IFN- $\gamma$  por linfocitos T CD4+ y CD8+. Estas nanopartículas se emplean en el diseño de vacunas mucosales y sistémicas, especialmente por vía intranasal, donde favorecen la activación inmune en tejidos respiratorios. Su mecanismo se basa en potenciar la presentación antigénica y promover una respuesta citotóxica mediada por LT CD8+, clave en la eliminación de células infectadas o tumorales. En modelos animales, las formulaciones han inducido un aumento de IgG, IgA y células T productoras de IFN- $\gamma$ , demostrando inmunogenicidad y memoria inmunológica. Además, se evalúan como inmunoterapia antitumoral, donde los CTL inducidos por las nanopartículas reconocen y destruyen células malignas mediante apoptosis<sup>99</sup>.

El estudio de Asgary et al. evaluó el papel adyuvante de las nanopartículas de plata (AgNPs) en una vacuna veterinaria contra la rabia. Se observó que las AgNPs pueden retener y liberar progresivamente el antígeno, lo que prolonga su disponibilidad y estimula

sostenidamente el sistema inmune innato. Además, estas nanopartículas activan células inmunitarias, inducen la liberación de citocinas, el reclutamiento de leucocitos y la sobreexpresión de MHC II en macrófagos, favoreciendo la presentación antigénica. Estos mecanismos podrían potenciar la respuesta inmune y la memoria inmunológica, con ventajas respecto a los adyuvantes tradicionales<sup>100</sup>.

## **CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO**

En este capítulo se describe y explica por cual método se desarrolla la presente investigación, para dar un contexto se deben definir algunos aspectos importantes que permiten el entender cada punto que lo conforman.

Una investigación científica es el proceso por el cual se genera un conocimiento de alguna necesidad o problema que enfrenta el ser humano, con la intención de explicar, comprender y transformar. Lo cual la conforma un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos aplicados en un fenómeno<sup>101</sup>.

### **3.1. Enfoque Metodológico**

El enfoque metodológico se define como el conjunto de paradigmas y procedimientos que guían los estudios científicos, estableciendo los métodos y técnicas para recopilar, interpretar y analizar la información. Este enfoque se selecciona en función de los objetivos y la naturaleza del problema planteado en la investigación<sup>102</sup>.

La revisión bibliográfica descriptiva, también conocida como narrativa o tradicional, se caracteriza por su enfoque amplio y flexible, siendo especialmente útil en áreas donde la investigación aún es incipiente. Su objetivo principal es documentar e interpretar el estado actual del conocimiento sobre un tema específico, tratando de responder a la pregunta de investigación planteada. Para ello, se aplican métodos de recopilación sistemática de información, a fin de evidenciar el alcance del tema y explicar sus fundamentos teóricos. Esta metodología se basa en fuentes consolidadas como libros, enciclopedias, manuales y artículos de revisión, lo que permite construir marcos teóricos sólidos, identificar tendencias y debates clave, y ofrecer una visión general del panorama investigativo<sup>103</sup>.

La presente investigación es de carácter de revisión bibliográfica, mediante un exhaustivo análisis de los datos estudiados a través de los años de un periodo de no más de 10 años de antigüedad, enfocándose en recopilación, análisis y síntesis de la información ya documentada basada en fuentes publicadas como libros, artículos científicos y tesis; sin realizar experimentación directa o recopilación de datos.

### **3.2. Tipo de Investigación**

Esta investigación se enmarca en el enfoque cualitativo y adopta un carácter documental, dado que se basa en el análisis de fuentes bibliográficas. En términos generales, la metodología cualitativa se caracteriza por generar datos de naturaleza descriptiva, tales como las palabras expresadas o escritas por las personas, así como también sus comportamientos observables. El proceso inicia con la recolección de datos empíricos mediante observación o medición. A partir de las relaciones encontradas, se construyen categorías y se elaboran proposiciones teóricas, con el fin de desarrollar una teoría explicativa basada en el análisis comparativo de fenómenos<sup>104</sup>.

Se desarrollará por medio de la Revisión bibliográfica referente al tema investigado, según Guirao Gosis, A. en su artículo “Utilidad y tipos de revisión de literatura” cita a Hart el cual define la revisión bibliográfica de la siguiente manera:

La revisión bibliográfica consiste en recuperar y analizar documentos o referencias que han sido publicadas sobre un tema específico, un autor o una obra, dentro de un periodo determinado. Es una actividad retrospectiva que permite reunir información relevante y contextualizada. Que implica seleccionar y evaluar críticamente los textos disponibles que contienen datos, ideas y evidencias relacionadas con un enfoque particular, con el objetivo de fundamentar la investigación y orientar su desarrollo metodológico<sup>105</sup>.

### **3.3. Fuentes de Información**

Las fuentes de información constituyen el pilar fundamental para la realización de cualquier revisión bibliográfica, proporcionando el material necesario para documentar y sustentar la investigación científica. Para el presente caso se emplean métodos para filtrar o palabras claves como Nanopartículas de Plata adyuvante, Vacunas con nanopartículas y AgNP's mecanismos de acción y Toxicidad.

Las fuentes empleadas como base de información para el desarrollo de la investigación se empleó base de datos electrónicos mediante el uso de herramientas como revistas, revisión

de artículos, documentos que se registren en base de datos confiables como ElSeiver, Pubmed, Scielo, Google académico, UCR, Redalyc y Dialnet.

### **3.3.1.Fuentes de Información Primaria**

Las fuentes primarias son documentos que contienen información original y directa, sin haber sido modificada, interpretada ni filtrada por terceros. Representan el testimonio de primera mano sobre hechos, teorías, descubrimientos o fenómenos. Se consideran la base fundamental para el desarrollo del conocimiento, ya que provienen directamente de sus creadores o protagonistas. Ejemplos incluyen artículos científicos originales, tesis, informes técnicos, documentos legales, ponencias y videos documentales sin edición interpretativa. Estas fuentes son esenciales en la investigación porque ofrecen datos auténticos y permiten realizar análisis y conclusiones propias<sup>106</sup>.

### **3.3.2.Fuentes de Información Secundario**

Las fuentes secundarias son aquellas que interpretan, analizan o sintetizan información proveniente de fuentes primarias. Presentan datos reelaborados y filtrados, por lo que el conocimiento llega de segunda mano. Incluyen materiales como enciclopedias, críticas literarias, resúmenes de investigaciones, índices, comentarios y bibliografías. Estas fuentes reformulan o traducen el contenido original con el fin de explicarlo, evaluarlo o contextualizarlo. En investigación, se utilizan cuando no se tiene acceso a la fuente primaria, se busca verificar hallazgos o se requiere contexto adicional. Aunque no son fuente directa, son valiosas para comprender y ampliar la información existente<sup>107</sup>.

### **3.4.Criterios de Búsqueda**

En esta parte se describen los criterios de búsqueda que se emplearon para la selección de la información científica relevante para la investigación.

**Tabla 4. Criterios de búsqueda aplicados en la investigación**

| <b>Objetivo</b> | <b>Descriptor</b> | <b>Motores de búsqueda</b> | <b>Periodo de estudio</b> | <b>Idioma</b> |
|-----------------|-------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|
|-----------------|-------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|

|  |  |  |           |                |
|--|--|--|-----------|----------------|
| Describir los mecanismos inmunológicos implicados en el uso de nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvantes en vacunas.                       | silver nanoparticles vaccines, immunology silver nanoparticles, adyuvant silver nanoparticles.                       | Pubmed, Scielo, Redalyc, ElSeiver, Sciadirect, ncbi, UCR.            | 2015-2025 | Ingles/Español |
| Comparar la eficacia inmunológica de las nanopartículas de plata frente a otros adyuvantes tradicionales, según la literatura científica actual. | Adyuvantes en vacunas, nanopartículas en vacunas, Silver nanoparticles vaccines, efecto inmunológico nanopartículas. | Pubmed, google scholar, Scielo, Redalyc, ElSeiver, Sciadirect, ncbi. | 2015-2025 | Ingles/Español |
| Identificar los riesgos toxicológicos y limitaciones reportados sobre el uso de nanopartículas de plata en formulaciones vacunales.              | Nanotoxicología, Riesgo toxico de AgNPs, limitaciones de AgNPs en vacunas.   | Pubmed, google scholar, Scielo, Redalyc, ElSeiver, Sciadirect, ncbi. | 2015-2025 | Ingles/Español |

**Fuente: Elaboración propia,2025.**

### **3.5.Criterios de Exclusión y Inclusión**

En esta sección se detallan los puntos clave en la elección o descarte según los criterios aplicados para la selección de información para la investigación; según criterios de inclusión y exclusión aplicados

**Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión.**

| <b>Criterios de Inclusión</b>   | <b>Criterios de Exclusión</b>  |
|---|--|
| Artículos con una Vigencia no Mayor a 10 años                               | Artículos con una Vigencia Mayor a 10 años   |
| Artículos en inglés y español   | Artículos en otro idioma que no sea inglés y español   |
| Artículos que traten sobre Vacunas  | Artículos que no hagan referencia a vacunas  |
| Artículos que referencien los Adyuvantes                                    | Artículos que no se refieran sobre adyuvantes  |
| Artículos que se refieran sobre los Adyuvantes en Vacunas                   | Artículos que no se refieran sobre los adyuvantes en vacunas.                                    |
| Artículos que se refieran sobre las Nanopartículas en Aplicaciones Médicas. | Artículos que se refieren a la aplicación de nanopartículas en otros campos que no sean Médicas. |

**Fuente: Elaboración propia,2025.**

### **3.6 Clasificación de la información según el nivel de Evidencia**

El método de evaluación utilizado se fundamenta en el sistema de niveles de evidencia de Sackett, establecido en 1995. Este sistema clasifica los estudios según su diseño metodológico y se organiza en cinco niveles de evidencia, complementados por tres grados de recomendación (A, B y C). El grado A se asigna a evidencias de alta calidad (niveles 1a-1c), el B a evidencias moderadas (niveles 2a-3b) y el C a evidencias débiles. La estructura permite una valoración objetiva de la evidencia disponible para apoyar decisiones clínicas. Su aplicación abarca áreas como terapia, prevención, diagnóstico, pronóstico y estudios económicos, favoreciendo un enfoque sistemático y estandarizado<sup>108</sup>.

**Tabla 6. Cantidad de artículos analizados según el nivel de evidencia.**

| <b>Nivel de evidencia</b> | <b>Tipo de estudio</b>  | <b>Cantidad según tipo de estudio</b> | <b>Cantidad según nivel de evidencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|---------------------------|---|---------------------------------------|--|-------------------|
| 1a                        | Revisión sistemática con trato estadístico de ECCA / Metaanálisis de ECCA                         | 10                                    | 10                                       | 33,3%             |
| 1b                        | Revisión sistemática de ECCA (sin trato estadístico) / Revisiones de ECCA de más de 100 pacientes | 10                                    | 10                                       | 33,3%             |

|              |  |    |           |             |
|--------------|--|----|-----------|-------------|
| 2a           | Revisiones sistemáticas con trato estadístico de estudios de cohortes prospectivos / Metaanálisis de estudios de cohortes prospectivos | 10 | 10        | 33,3%       |
| 2b           | Estudios transversales / Observacionales / Cuasi-experimentales / Estudios de revisión narrativa                                       | 0  | 0         | 0 %         |
| 3            | Ensayos clínicos no controlados / Estudios de cohortes con control histórico   |    | 0         | 0%          |
| 4            | Opiniones de expertos / Otros documentos (libros, capítulos de libros, etc.)   | 0  | 0         | 0%          |
| <b>Total</b> |  |    | <b>30</b> | <b>100%</b> |

**Fuente: Elaboración propia,2025.**

## **Capítulo IV. Análisis de Resultados**

En este capítulo se cumple la tarea esencial de responder de manera precisa a las preguntas de investigación planteadas al inicio del estudio, facilitando una comprensión más profunda de las fuentes analizadas. Aquí se examinan en detalle los resultados obtenidos mediante diversas técnicas y herramientas de análisis, explicando los patrones, modelos y relaciones identificados en los datos. Este análisis proporciona una base sólida para las conclusiones y recomendaciones que se presentan posteriormente, con el objetivo de aportar al conocimiento en este campo de estudio. Finalmente, se presentan los principales hallazgos y se destacan las implicaciones de los resultados en el marco de la investigación.

#### **4.1 Análisis del Objetivo 1. Describir los mecanismos inmunológicos implicados en el uso de nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvantes en vacunas.**

Las vacunas conformadas con nanopartículas como adyuvante representan un avance en la vacunología ya que favorecen con respuestas inmunitarias mejoradas, seguras, estables y adaptables. Las NP contienen patrones moleculares asociados a patógenos que el sistema inmune reconoce como un agente peligroso o extraño, mejorando la presentación del antígeno y potenciando así la respuesta inmune. Los adyuvantes son fracciones que se adicionan en las vacunas para aumentar la respuesta inmunitaria, pueden tener dos diferentes funciones ya sea como depósito de antígenos para prolongar la respuesta inmune o como irritante para aumentar la respuesta inmune; su acción es controlada por las células T y B<sup>109,110</sup>.

Las vacunas con NP al entrar el torrente sanguíneo las células del sistema inmunitario innato, especialmente las células presentadoras de antígenos como las células dendríticas y los macrófagos, reconocen y fagocitan las nanopartículas que transportan antígenos. Este proceso desencadena la presentación de dichos antígenos a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II, lo que activa tanto a las células T auxiliares (CD4+) como a las citotóxicas (CD8+)<sup>109</sup>.

Lo anterior, refleja que el uso de nanopartículas como adyuvantes no solo mejora la eficacia de las vacunas, sino que redefine la forma en que se diseñan e interpretan las respuestas inmunológicas inducidas por la vacunación. Su capacidad para modular rutas específicas del sistema inmune, ofrecer una liberación controlada del antígeno y potenciar la presentación antigénica posiciona a estas plataformas como una herramienta prometedora para el desarrollo de vacunas más seguras, efectivas y adaptables a patógenos emergentes. Si bien la evidencia experimental es sólida, aún es necesario continuar evaluando su aplicabilidad clínica, su seguridad a largo plazo y su capacidad de escalamiento para uso poblacional.

Las células CD4<sup>+</sup> estimulan la diferenciación de linfocitos B y promueven la producción de anticuerpos neutralizantes, esenciales para bloquear la replicación viral y prevenir la infección. Paralelamente, las células CD8<sup>+</sup> eliminan las células infectadas cuando la respuesta humoral no es suficiente, garantizando así un control efectivo del patógeno. Una vez internalizadas por endocitosis, las nanopartículas liberan los antígenos en el citoplasma, facilitando la activación de las células CD8<sup>+</sup> mediante la vía del MHC-I. Además, estos sistemas de administración basados en nanopartículas favorecen la formación de células T y B de memoria, lo que proporciona una protección inmunológica duradera<sup>109</sup>.

Por lo tanto, pondría decirse que la activación coordinada de las células CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> descrita en el texto evidencia cómo las nanopartículas optimizan simultáneamente la inmunidad humoral y la inmunidad celular, dos ejes fundamentales para alcanzar una protección vacunal integral. El hecho de que las CD4<sup>+</sup> potencien la diferenciación de linfocitos B y la producción de anticuerpos neutralizantes demuestra que las nanopartículas no solo facilitan la presentación antigénica, sino que también maximizan la capacidad del organismo para bloquear la entrada y replicación del virus en fases tempranas.

A su vez, la internalización de nanopartículas por endocitosis y la liberación del antígeno en el citoplasma constituye un mecanismo clave para activar la vía del MHC-I y con ello la respuesta citotóxica mediada por CD8<sup>+</sup>, indispensable para eliminar células ya infectadas cuando la respuesta humoral resulta insuficiente. Este doble impacto

inmunológico, sumado a la inducción eficaz de células T y B de memoria, posiciona a las nanopartículas como plataformas adyuvantes altamente ventajosas, capaces de generar una protección más duradera y funcional frente a patógenos complejos.

El proceso descrito evidencia cómo las nanopartículas (NP) han revolucionado el diseño de vacunas al integrar simultáneamente funciones de transporte, protección y estimulación inmunológica. Su capacidad para ser reconocidas por las células del sistema inmune innato y facilitar la presentación de antígenos tanto por la vía del MHC-I como del MHC-II representa una ventaja significativa frente a las formulaciones tradicionales. Este doble mecanismo permite inducir de manera equilibrada respuestas humorales y celulares, esenciales para una inmunidad completa y duradera.

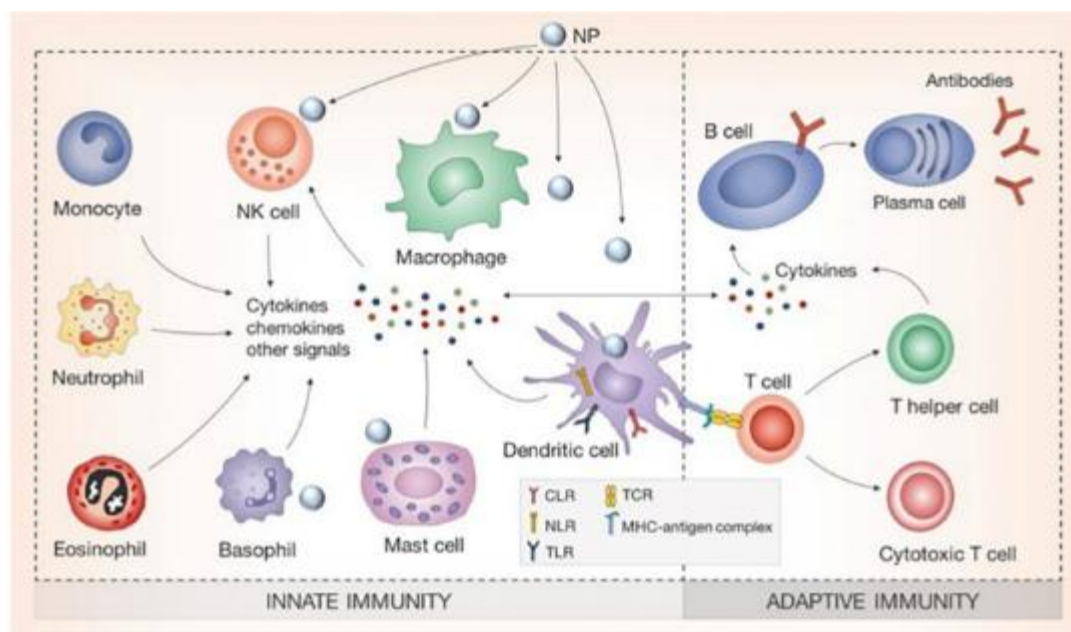
Además, el hecho de que las NP puedan modular la activación de células dendríticas y macrófagos otorga la posibilidad de personalizar la intensidad y el tipo de respuesta inmune según el patógeno o el objetivo terapéutico. En conjunto, esta tecnología no solo optimiza la eficacia vacunal, sino que también sienta las bases de una nueva generación de vacunas de precisión, capaces de inducir memoria inmunológica robusta con menores dosis de antígeno y menos efectos adversos.

El análisis del proceso descrito permite comprender cómo las nanopartículas representan un punto de inflexión en la ingeniería vacunal al combinar en una sola plataforma funciones que antes requerían múltiples componentes y mecanismos menos eficientes. Su capacidad para participar activamente en las dos principales rutas de presentación antigénica MHC-I y MHC-II no solo fortalece la activación simultánea de respuestas humorales y celulares, sino que también supera una de las limitaciones principales de las vacunas convencionales: la baja inducción de inmunidad citotóxica.

Asimismo, la posibilidad de modular la activación de células presentadoras de antígeno, como dendríticas y macrófagos, introduce un nivel de precisión que permite ajustar la respuesta inmune a las características biológicas del patógeno, acercándose al concepto de vacunas personalizadas. Este enfoque integral no solo incrementa la eficacia y la duración de

la protección, sino que también abre la puerta al diseño de formulaciones más seguras, con menores requerimientos antigénicos y menor riesgo de reacciones adversas, lo que posiciona a las nanopartículas como una herramienta clave en el futuro de la vacunología moderna.

**figura 6. Esquema de las Distintas Células que interactúan con las Nanopartículas.**



**Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>110</sup>.**

La figura anterior ilustra la interacción integral entre el sistema inmunitario innato y el adaptativo frente a la administración de nanopartículas (NP) utilizadas como plataformas vacunales o adyuvantes. En la fase innata, las NP son reconocidas por células como macrófagos, monocitos, células dendríticas y natural killer (NK), que responden mediante la liberación de citocinas, quimiocinas y señales inflamatorias. Estas células actúan como primera línea de defensa, fagocitando las NP y presentando los antígenos asociados a través de complejos del MHC.

Posteriormente, las células dendríticas activan linfocitos T en el sistema adaptativo: los linfocitos T cooperadores (CD4+) estimulan la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos, mientras que los linfocitos T citotóxicos (CD8+) eliminan células infectadas. Este esquema evidencia cómo las NP actúan como puentes entre la inmunidad innata y adaptativa, amplificando la comunicación intercelular y promoviendo una respuesta inmunológica más eficiente, específica y duradera.

Diversos estudios han aportado evidencia sobre los mecanismos inmunológicos implicados en el uso de nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvantes. Se ha demostrado que, al ser administradas junto a antígenos modelo, las AgNPs aumentan la producción de anticuerpos IgG e IgE específicos, lo que indica una estimulación de la respuesta inmunitaria tipo Th2. Este efecto se relaciona con la activación y reclutamiento de leucocitos y macrófagos locales, que favorecen la presentación antigénica y la liberación de citocinas proinflamatorias, potenciando así la inmunogenicidad<sup>111</sup>.

Asimismo, se ha observado que las AgNPs pueden incrementar la generación de anticuerpos neutralizantes frente a virus específicos, evidenciando su capacidad para fortalecer la respuesta humoral. Sin embargo, concentraciones elevadas de estas nanopartículas pueden afectar la viabilidad celular, lo que subraya la necesidad de ajustar la dosis y emplear métodos de síntesis biocompatibles, como la síntesis verde, para equilibrar la eficacia inmunológica con la seguridad biológica<sup>111</sup>.

Los hallazgos sobre el uso de nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvantes evidencian tanto su potencial inmunoestimulante como los retos asociados a su seguridad biológica. El incremento de anticuerpos IgG e IgE descrito en diversos estudios confirma que estas nanopartículas inducen predominantemente una respuesta de perfil Th2, lo que resulta útil para vacunas orientadas a fortalecer la inmunidad humoral. Este efecto parece estar mediado por el reclutamiento activo de macrófagos y otros leucocitos, así como por la liberación de citocinas proinflamatorias que amplifican la presentación antigénica y, por ende, la inmunogenicidad. No obstante, la evidencia también señala que las AgNPs presentan un estrecho margen terapéutico, ya que concentraciones elevadas pueden comprometer la

viabilidad celular y generar efectos citotóxicos indeseables. Esto subraya la importancia de optimizar parámetros como tamaño, dosis y método de síntesis —particularmente mediante técnicas biocompatibles como la síntesis verde— con el fin de lograr un equilibrio adecuado entre potencia inmunológica y seguridad, aspecto crucial para su eventual aplicación clínica.

Guzmán, et al. en su análisis sobre la vacuna con AgNP contra la influenza administrada por vía Intranasal. La administración de una vacuna contra la influenza inactivada que emplea nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvante por vía respiratoria estimula tanto la inmunidad local como la sistémica, generando anticuerpos IgA e IgG específicos contra el virus. Además, esta estrategia favorece la formación de nuevo tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT), un componente inmunitario que contribuye a una defensa más eficaz en las vías respiratorias<sup>112</sup>.

Este tejido actúa como un centro local de activación y memoria inmunológica, lo que fortalece la protección frente a futuras infecciones por influenza. En contraste, la vacunación con el antígeno inactivado sin el adyuvante de AgNPs no logra inducir una respuesta inmune protectora, lo que evidencia el papel esencial de las nanopartículas de plata en potenciar la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna<sup>112</sup>.

El estudio descrito por Guzmán et al. resalta el potencial inmunoestimulante de las nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvantes en vacunas intranasales contra la influenza, al demostrar que su incorporación no solo potencia la respuesta sistémica, sino también la inmunidad mucosal, una barrera esencial frente a patógenos respiratorios. La inducción simultánea de anticuerpos IgA e IgG sugiere una activación coordinada de las respuestas inmunes locales y generales, mientras que la formación del tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT) evidencia una capacidad única de las AgNPs para promover estructuras inmunológicas de memoria directamente en el sitio de entrada del virus.

Es importante mencionar que este efecto no se logra con el antígeno inactivado por sí solo, lo que subraya el papel de las nanopartículas en la modulación del microambiente inmunitario, mejorando la presentación antigénica y la comunicación entre células

dendríticas, linfocitos T y B. En conjunto, los hallazgos consolidan a las AgNPs como una herramienta prometedora en el desarrollo de vacunas mucosales de nueva generación, capaces de inducir protección duradera y localizada con mayor eficacia.

En el estudio de Guzmán et al también se demuestra que las nanopartículas de plata (AgNPs) actúan como adyuvantes inmunológicos potentes, capaces de inducir una respuesta inmune innata y adaptativa equilibrada cuando se emplean en formulaciones vacunales, especialmente por vía pulmonar. En primer lugar, las AgNPs provocan una inflamación local transitoria en el sitio de administración, caracterizada por la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (como IL-12, IL-6, CCL-2, CXCL-1 y CCL-5), y por el reclutamiento de células inmunitarias innatas (neutrófilos, monocitos y células dendríticas). Estos eventos iniciales son fundamentales, ya que activan linfocitos T y B en los ganglios linfáticos, potenciando la respuesta de anticuerpos y celular frente al antígeno vacunal<sup>112</sup>.

Lo anterior evidencia cómo las nanopartículas de plata (AgNPs) pueden desempeñar un papel determinante en la modulación de la inmunidad tanto innata como adaptativa al actuar como adyuvantes en formulaciones vacunales. La respuesta inflamatoria local inducida por las AgNPs, aunque transitoria, es esencial para desencadenar una cascada de señales inmunológicas que inician con la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias entre ellas IL-12, IL-6, CCL-2, CXCL-1 y CCL-5, las cuales favorecen el reclutamiento de células del sistema inmune innato, como neutrófilos, monocitos y células dendríticas, hacia el sitio de administración.

Esta activación inicial crea un entorno inmunológico altamente estimulante que facilita la presentación de antígenos y la activación de linfocitos T y B en los ganglios linfáticos, lo que se traduce en una respuesta de anticuerpos robusta y una inmunidad celular más efectiva. En conjunto, los hallazgos subrayan que las AgNPs no solo sirven como vehículos de entrega del antígeno, sino que también actúan como moduladores precisos del microambiente inmunitario, logrando un balance óptimo entre inmunoestimulación y seguridad, especialmente cuando se administran por vía pulmonar.

Continuando con el análisis de los mecanismos inmunológicos asociados a la administración de adyuvantes en vacunas respiratorias, las nanopartículas de plata (AgNPs) presentan una interacción física con el antígeno que produce microdepósitos, lo cual prolonga la exposición del sistema inmune al antígeno y favorece su reconocimiento. Este mecanismo, conocido como “efecto depósito”, está presente también en otros adyuvantes, como el MF59; sin embargo, en el caso de las AgNPs, se observa además la formación de una corona proteica, es decir, una capa de proteínas adsorbidas que facilita el transporte y la presentación antigénica<sup>112</sup>.

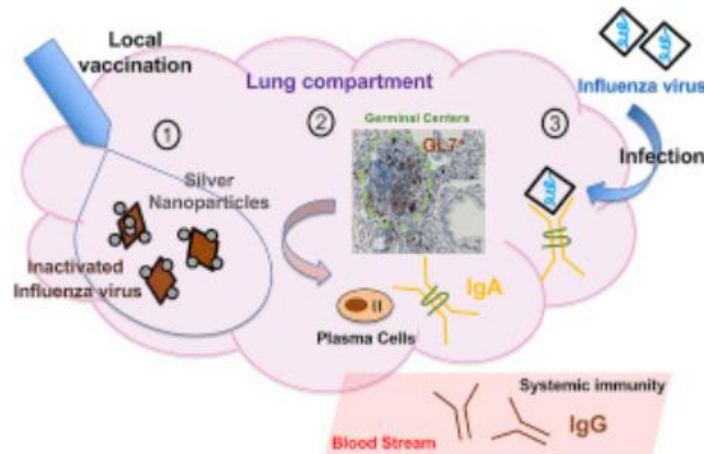
La inmunización pulmonar con AgNPs puede inducir la formación de tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT), reforzando la inmunidad mucosa mediante la producción de anticuerpos IgA, necesarios para la defensa local ante el virus de la influenza. Por otro lado, las AgNPs modulan la inflamación pulmonar, disminuyendo la respuesta inflamatoria excesiva provocada por la infección viral<sup>112</sup>.

El conjunto de mecanismos observados en las nanopartículas de plata (AgNPs) evidencia su papel multifuncional como adyuvantes en vacunas respiratorias, destacándose tanto por su capacidad de prolongar la disponibilidad del antígeno como por su influencia directa sobre la inmunidad mucosa y la respuesta inflamatoria. El “efecto depósito”, derivado de la formación de microdepósitos antigénicos, amplifica el tiempo de exposición del sistema inmune y optimiza la activación de células presentadoras de antígeno, mientras que la formación de una corona proteica potencia aún más este proceso al mejorar la estabilidad y el transporte del antígeno hacia los sitios inmunológicamente relevantes.

A nivel pulmonar, la inducción de tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT) y el aumento de IgA representan un aporte crítico para fortalecer la inmunidad local frente a patógenos como el virus de la influenza. Asimismo, la capacidad de las AgNPs para modular la inflamación excesiva sugiere un equilibrio entre inmunoestimulación y control de daño tisular, lo cual es particularmente valioso en vacunas dirigidas a enfermedades respiratorias donde la inflamación descontrolada puede agravar el pronóstico. En conjunto, estos hallazgos posicionan a las AgNPs como adyuvantes prometedores, aunque su uso requiere una

evaluación rigurosa de seguridad para asegurar que los beneficios inmunológicos superen los riesgos potenciales.

**figura 7. Esquema de la Vacuna contra la influenza con AgNP como adyuvante y su mecanismo en sistema inmune.**



**Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>112</sup>.**

La figura anterior representa de forma esquemática el mecanismo inmunológico inducido por una vacuna intranasal contra la influenza que utiliza nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvante. En la primera etapa, el complejo formado por el virus inactivado y las AgNPs es administrado localmente en el compartimento pulmonar, donde las nanopartículas facilitan la entrega y reconocimiento del antígeno por las células del sistema inmune. Este proceso desencadena una respuesta inmunitaria localizada, evidenciada en la segunda fase por la activación de los centros germinales y la diferenciación de células plasmáticas productoras de inmunoglobulina A (IgA), la cual desempeña un papel crucial en la protección de las mucosas respiratorias.

En la tercera etapa, tras la exposición al virus activo, los anticuerpos IgA neutralizan la infección en la superficie mucosal, mientras que las inmunoglobulinas G (IgG) generadas en la circulación sistémica ofrecen una protección complementaria a nivel general. En

conjunto, el esquema muestra cómo la combinación del antígeno inactivado con AgNPs no solo induce una inmunidad local efectiva, sino también una respuesta sistémica coordinada, optimizando la protección frente a la influenza mediante una activación inmunológica integral y duradera.

En este contexto, resulta fundamental destacar el papel específico de las nanopartículas, particularmente las de plata (AgNPs), en la interacción con el sistema inmunitario. Estas nanopartículas participan activamente en procesos como el reconocimiento y la captación por parte de las células inmunitarias, así como en su activación. En la fase de inmunidad innata, las AgNPs son detectadas por receptores como los TLR y NLR, lo que desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias y favorece la maduración de células presentadoras de antígenos. Posteriormente, en la inmunidad adaptativa, las células presentadoras de antígenos procesan y exhiben los antígenos transportados por las AgNPs mediante moléculas MHC-I y MHC-II, lo que permite la activación eficiente de linfocitos CD8<sup>+</sup> citotóxicos y CD4<sup>+</sup> cooperadores<sup>113</sup>.

El papel inmunomodulador de las nanopartículas de plata (AgNPs) se evidencia en su capacidad para intervenir de manera estratégica en las fases iniciales y avanzadas de la respuesta inmunitaria. Durante la inmunidad innata, su reconocimiento por receptores como TLR y NLR pone en marcha rutas de señalización que inducen la liberación de citocinas proinflamatorias, esenciales para reclutar y activar células presentadoras de antígeno. Este proceso no solo potencia la vigilancia inmunológica, sino que también favorece la maduración funcional de células dendríticas y macrófagos, elementos clave para el enlace entre la inmunidad innata y adaptativa.

Una vez procesados los antígenos asociados a las AgNPs, su presentación mediante MHC-I y MHC-II permite la activación efectiva tanto de linfocitos CD8<sup>+</sup> citotóxicos como de linfocitos CD4<sup>+</sup> cooperadores, promoviendo una respuesta inmune dual más robusta, equilibrada y específica. Este conjunto de mecanismos reafirma el potencial de las AgNPs como adyuvantes capaces de optimizar la eficacia vacunal a través de rutas inmunológicas complementarias y de alta relevancia clínica.

Este mecanismo no solo optimiza la producción de anticuerpos y la eliminación de células infectadas, sino que también contribuye a la formación de memoria inmunológica. Cabe señalar que factores como el tamaño ideal de las nanopartículas (alrededor de 50 nm), su forma y la carga superficial impactan directamente en la eficiencia de captación y en la intensidad de la respuesta inmunitaria. En conjunto, las AgNPs funcionan tanto como adyuvantes como sistemas de liberación de antígenos, potenciando la inmunogenicidad de las vacunas y modulando de manera equilibrada la inmunidad humoral y celular, en línea con lo expuesto en las páginas anteriores<sup>113</sup>.

Después de haber expuesto lo anterior se puede afirmar que las nanopartículas de plata (AgNPs) representan una innovación trascendental en el desarrollo de vacunas de nueva generación, al integrar funciones duales como adyuvantes e instrumentos de liberación controlada de antígenos. Su capacidad para activar de forma coordinada la inmunidad innata y adaptativa, inducir citocinas proinflamatorias, promover la maduración de células presentadoras de antígenos y favorecer la activación de linfocitos T y B, las posiciona como una herramienta versátil y altamente eficiente.

Además, el control de sus propiedades fisicoquímicas tamaño, morfología y carga superficial permite ajustar su respuesta biológica, optimizando el equilibrio entre eficacia inmunológica y seguridad. De esta manera, las AgNPs no solo amplifican la inmunogenicidad vacunal, sino que también abren el camino hacia una inmunización más específica, duradera y adaptable a distintos tipos de patógenos, consolidándose como uno de los pilares más prometedores de la nanotecnología aplicada a la inmunología moderna.

#### **4.2 Análisis Objetivo 2. Comparar la eficacia inmunológica de las nanopartículas de plata frente a otros adyuvantes tradicionales, según la literatura científica actual.**

El creciente interés por la nanotecnología en el ámbito de la vacunología ha impulsado el estudio de nanopartículas metálicas, entre ellas las nanopartículas de plata (AgNPs), como agentes capaces de modular la respuesta inmune con un nivel de precisión que supera a varios adyuvantes convencionales. La evidencia reciente indica que las AgNPs poseen múltiples propiedades fisicoquímicas como tamaño nanométrico, alta relación

superficie/volumen, capacidad de formar microdepósitos y generar coronas proteicas que influyen directamente sobre su interacción con el sistema inmunitario, tanto en fases iniciales de inmunidad innata como en etapas de activación adaptativa<sup>14</sup>.

Esta versatilidad ha permitido su exploración como vehículos de entrega antigénica y como adyuvantes capaces de potenciar de manera simultánea respuestas humorales, celulares y, en ciertos modelos, mucosales. No obstante, para comprender de forma integral su potencial es necesario situarlas dentro del marco comparativo de los adyuvantes aprobados y ampliamente utilizados, tales como las sales de aluminio, MF59, AS01/AS03, CpG-ODN, y MPLA, cuyos mecanismos de acción están mejor documentados y respaldados por ensayos clínicos<sup>14</sup>.

### **Adyuvantes tradicionales: mecanismos y fundamento inmunológico**

Los adyuvantes clásicos han sido diseñados para mejorar la inmunogenicidad de los antígenos mediante estrategias bien establecidas. Por ejemplo, las sales de aluminio, uno de los adyuvantes más antiguos y utilizados a nivel global, operan principalmente a través de dos mecanismos: el efecto depósito, que mantiene al antígeno en el sitio de inyección para su liberación prolongada; y la inducción de inflamación local, que favorece el reclutamiento de células dendríticas (DCs) y macrófagos. Este tipo de adyuvante se asocia con respuestas predominantemente Th2, estimulando la producción de anticuerpos IgG e IgE<sup>14</sup>.

Por otro lado, MF59, una emulsión de escualeno actúa mediante la creación de microambientes inflamatorios que incrementan la migración de DCs hacia los ganglios linfáticos, además de promover la liberación de citocinas como IL-6 y quimiocinas que atraen monocitos. A diferencia del aluminio, MF59 genera respuestas más equilibradas entre Th1 y Th2, haciéndolo efectivo para vacunas contra influenza<sup>14</sup>.

Los adyuvantes de nueva generación como AS01 y AS03 combinan componentes que activan de manera dirigida receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Por ejemplo, AS01 integra MPLA agonista de TLR4 y saponina QS-21, induciendo respuestas robustas tanto humorales como celulares. Finalmente, los CpG-ODN, agonistas de TLR9, estimulan

fuertemente respuestas Th1, promoviendo la activación de células NK, DCs y producción de IFN- $\alpha/\beta$ <sup>14,15</sup>.

Todos estos adyuvantes comparten un principio común: estimular la inmunidad innata como puerta de entrada para la activación adaptativa, mediante inflamación controlada, activación de DCs, expresión de moléculas coestimuladoras y migración hacia ganglios linfáticos. Es en este contexto donde las AgNPs deben compararse para evaluar su verdadero potencial<sup>14</sup>.

### **Mecanismos inmunológicos de las AgNPs: activación innata y respuesta adaptativa**

Las nanopartículas de plata han demostrado, en modelos in vitro y en animales, modular de manera significativa la respuesta inmunológica mediante mecanismos estrechamente relacionados con la activación de PRR, la presentación antigénica y la promoción de memoria inmunológica. En la fase inicial, las AgNPs interactúan directamente con las células del sistema inmune innato, particularmente macrófagos, neutrófilos y células dendríticas. Esta interacción se produce gracias a su reconocimiento por receptores como TLR2, TLR4, NLRP3 y otros PRR, desencadenando la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) necesarias para la maduración y activación de DCs<sup>15-16</sup>.

Una característica distintiva de las AgNPs es su capacidad para formar coronas proteicas, compuestas por proteínas plasmáticas o tisulares que se adsorben a su superficie. Esta corona modifica la forma en que las células inmunitarias perciben y procesan el complejo nanopartícula-antígeno, facilitando la endocitosis y aumentando la eficiencia de la presentación del antígeno. Este fenómeno amplifica tanto la vía del MHC-I, favoreciendo la activación de células CD8<sup>+</sup> citotóxicas, como la del MHC-II, necesaria para la activación de CD4<sup>+</sup> cooperadoras<sup>15-16</sup>.

Asimismo, las AgNPs inducen la polarización de linfocitos hacia perfiles que pueden variar según su tamaño, concentración y método de síntesis. La literatura indica que en varios estudios se ha observado un incremento en anticuerpos IgG e IgE, lo que sugiere una

respuesta Th2; aunque en otros modelos se han registrado aumentos de IFN- $\gamma$  y citocinas típicas de respuestas Th1, evidenciando que las AgNPs podrían ser modulables según el diseño del sistema vacunal<sup>15</sup>.

## **Comparación directa entre adyuvantes tradicionales y AgNPs**

### **Mecanismos compartidos**

Tanto los adyuvantes tradicionales como las AgNPs comparten varios principios inmunológicos esenciales:

- Activación de la inmunidad innata: todos estimulan PRR, lo que promueve inflamación local y el reclutamiento de células presentadoras de antígenos.
- Maduración de células dendríticas: los distintos adyuvantes inducen la expresión de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80/86) y citocinas necesarias para la transición a inmunidad adaptativa.
- Migración a ganglios linfáticos: tanto MF59 como MPLA y, en modelos animales, AgNPs, facilitan el transporte del antígeno hacia órganos linfoides.
- Aumento de la presentación antigénica: comparten la capacidad de mejorar la señalización MHC-I y MHC-II<sup>15</sup>.

En este sentido, los mecanismos de las AgNPs son congruentes con los observados en adyuvantes como MPLA (agonista de TLR4) o MF59, que generan “señales de peligro” controladas para promover el desarrollo de una respuesta inmunitaria efectiva.

### **Diferencias sustanciales**

No obstante, también existen diferencias clave que distinguen a las AgNPs:

- Formación de corona proteica: mecanismo no presente en adyuvantes tradicionales, que modifica la biodistribución y el reconocimiento inmunitario.

- Potencial dual Th1/Th2 más flexible: mientras el aluminio induce casi exclusivamente Th2, las AgNPs pueden modular la polarización dependiendo del tamaño, carga y recubrimiento.
- Efecto sobre la inmunidad mucosal: estudios muestran que las AgNPs pueden inducir IgA en tejidos respiratorios, un efecto menos común en adyuvantes sistémicos tradicionales.
- Riesgos asociados a toxicidad: altas concentraciones pueden afectar la viabilidad celular y generar estrés oxidativo, un aspecto que no suele observarse con adyuvantes consolidados<sup>16</sup>.

### **Papel de las AgNPs en vacunas respiratorias: mecanismos avanzados**

En el contexto de vacunas contra virus respiratorios, las AgNPs han mostrado propiedades particularmente relevantes. Su capacidad para generar microdepósitos antigénicos prolonga la exposición del sistema inmune al antígeno, facilitando su reconocimiento continuo. Este efecto, semejante al producido por las sales de aluminio o emulsiones como MF59, se ve potenciado por la corona proteica, que protege al antígeno de la degradación y permite un transporte más eficiente hacia células presentadoras<sup>16</sup>.

La inmunización pulmonar con AgNPs ha demostrado inducir la formación de tejido linfoide asociado a bronquios (BALT), un componente clave de la inmunidad mucosa. La generación de IgA en este tejido constituye un mecanismo esencial para bloquear la entrada de patógenos respiratorios, como el virus de la influenza, en sus etapas iniciales. De manera adicional, las AgNPs pueden modular la inflamación pulmonar, reduciendo respuestas exageradas que suelen acompañar a infecciones virales graves, lo que sugiere un posible papel inmunomodulador más allá de la simple adyuvancia<sup>16</sup>.

### **Mecanismos diferenciales y ventajas potenciales de AgNPs:**

- Entrega y presentación antigénica: Las AgNPs pueden funcionar simultáneamente como vehículo (protegen y entregan antígeno) y como activador (inducción directa de maduración APC). Esto favorece la presentación cruzada por MHC-I (importante

para CD8<sup>+</sup>), aspecto en el que muchos adyuvantes clásicos (aluminio) son menos eficaces sin estrategias complementarias. Estudios preclínicos muestran que formulaciones con AgNPs incrementan activación de CD8<sup>+</sup> y respuestas Th1 en comparación con antígeno solo<sup>117</sup>.

- Estimulación mucosal: En modelos intranasales, AgNPs han promovido producción de IgA y formación de BALT (tejido linfoide bronquial), algo que los adyuvantes inyectables clásicos no logran generar con la misma eficiencia sin formulaciones específicas para mucosas<sup>117</sup>.
- Versatilidad fisico-química: El tamaño, recubrimiento y carga superficial de AgNPs permiten modular la respuesta inmune (sesgo Th1/Th2, magnitud y duración) mediante ingeniería racional, lo que abre oportunidades para vacunas dirigidas o terapéuticas (oncovacunas)<sup>117</sup>.

### **Eficacia humoral y celular: comparaciones empíricas**

Humoral (anticuerpos): Las AgNPs en modelos murinos han mostrado aumentos significativos de títulos de IgG e incluso de IgA (vías mucosas) frente a formulaciones sin adyuvante; en varios trabajos los niveles de IgG alcanzados fueron comparables o superiores a formulaciones con adyuvantes convencionales en condiciones preclínicas. No obstante, los adyuvantes aprobados como MF59 o AS03 han demostrado en ensayos clínicos consistentes mejoras en títulos neutralizantes y en la respuesta en poblaciones vulnerables (ancianos), dato respaldado por evidencia clínica robusta<sup>3</sup>. Por tanto, en humoral: AgNPs muestran promesa preclínica, pero carecen de validación clínica extensiva para equiparar su eficacia a la de adyuvantes aprobados<sup>118</sup>.

Celular (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>): La capacidad de promover respuestas CD8<sup>+</sup> es un punto fuerte de muchas nanopartículas (incluidas AgNPs) debido a la mejor presentación cruzada y entrega citosólica del antígeno. En estudios comparativos preclínicos, AgNPs han potenciado citotoxicidad y secreción de IFN- $\gamma$  más que hidróxidos de aluminio (que favorecen más la respuesta humoral). Sin embargo, adyuvantes como AS01 (liposoma + MPL + QS-21) sí han demostrado en humanos una potente activación T celular (ej. Shingrix), algo aún no

replicado con AgNPs en ensayos clínicos. En resumen, AgNPs podrían igualar o superar a ciertos adyuvantes tradicionales en la inducción celular (preclínico), pero la falta de evidencia clínica directa limita una conclusión definitiva<sup>118</sup>.

### **Aspecto de “dose-sparing” y amplitud de protección**

Un criterio práctico de comparación es la capacidad de un adyuvante de permitir reducción de dosis de antígeno (dose-sparing) sin perder eficacia importante en pandemias y producción masiva. Varios adyuvantes aprobados (MF59, AS03) han demostrado efecto dose-sparing clínicamente. Estudios con nanopartículas demuestran potenciales efectos dose-sparing en modelos animales al mejorar entrega y presentación del antígeno; AgNPs han mostrado datos promisorios en este sentido en modelos preclínicos, pero nuevamente la evidencia clínica que confirme un ahorro real en humanos es inexistente o muy escasa hasta la fecha<sup>118</sup>.

### **Seguridad e inmunotoxicidad**

La comparación de eficacia no puede separarse de la seguridad. Por tanto, se mencionan a continuación aspectos relevantes:

Adyuvantes aprobados: Aunque presentan reactogenicidad (dolor local, fiebre), su perfil de seguridad está bien caracterizado en ensayos clínicos a gran escala y en vigilancia post-mercado. Riesgos raros existen (p. ej. reacciones adversas sistémicas con algunos adyuvantes combinados), pero son conocidos y gestionables a nivel regulatorio<sup>119</sup>.

AgNPs e inmunotoxicidad: Las AgNPs muestran toxicidad dependiente de tamaño, dosis y recubrimiento. Estudios *in vitro*/*in vivo* reportan generación de ROS, estrés oxidativo, inflamación sistémica y acumulación tisular (hígado, riñón, cerebro) con efectos nefrotóxicos y neurotóxicos en modelos animales cuando no se optimiza la formulación o la dosis. Además, las respuestas inmunes pueden incluir inflamación exagerada o activación no deseada del inflamasoma (NLRP3) dependiendo de las características fisicoquímicas, por

tanto, el margen terapéutico de AgNPs es más estrecho y requiere control riguroso y recubrimientos biocompatibles para mitigar riesgos<sup>119</sup>.

En consecuencia, aunque AgNPs pueden inducir respuestas superiores en modelos preclínicos, su perfil de seguridad es la principal barrera para su adopción clínica generalizada, algo que los adyuvantes tradicionales ya superaron mediante décadas de desarrollo y regulación.

### **Consistencia entre especies: diferencias en resultados clínicos**

Un patrón repetido en la bibliografía es la disparidad entre resultados en animales (ratones, ratas) y humanos. Diferencias en la composición inmunitaria, biodistribución nanoparticulada y metabolismo explican por qué respuestas potentes observadas con AgNPs (o con otros nanoadyuvantes) no se traducen automáticamente en eficacia humana. Además, la dosis relativa y la exposición sistémica son difíciles de escalar desde estudios murinos a humanos sin riesgos de toxicidad. Esto contrasta con adyuvantes aprobados que pasaron por largos procesos de evaluación clínica y ajuste de dosificación. Por ello, la evidencia preclínica debe interpretarse con cautela y requerir estrategias de transposición (modelos no-humanos superiores, estudios farmacocinéticos y de biodistribución) antes de ensayos clínicos<sup>120</sup>.

### **Aplicaciones específicas donde AgNPs podrían sobresalir**

A partir de la evidencia actual, hay escenarios de aplicación donde AgNPs muestran ventajas potenciales frente a adyuvantes tradicionales:

- Vacunas mucosales (respiratorias): capacidad de inducir respuestas IgA y BALT, útil frente a patógenos respiratorios (influenza, SARS-CoV-2)<sup>121</sup>.
- Vacunas terapéuticas oncológicas: por su capacidad de favorecer presentación cruzada y de modular microambiente tumoral (cuando se utilizan como plataformas combinadas con CpG u otros inmunomoduladores)<sup>121</sup>

- Formulaciones de antimicrobianos combinadas (vacunas + efecto directo): la acción antimicrobiana de AgNPs podría añadirse a la protección vacunal en situaciones específicas, aunque esto plantea retos regulatorios y de toxicidad<sup>121</sup>.

### **Obstáculos regulatorios, manufactura y reproducibilidad**

Comparado con adyuvantes tradicionales, las AgNPs enfrentan retos extra: variabilidad entre lotes por diferencias en síntesis (métodos químicos, biogénicos), necesidad de definir características críticas de calidad (tamaño, dispersidad, recubrimiento), y preocupaciones medioambientales y de exposición crónica. Los reguladores piden evidencias detalladas de biodistribución, metabolismo, eliminación y toxicidad datos que todavía son incompletos para AgNPs en humanos. Además, la escalabilidad de síntesis controlada y las normas de “good manufacturing practice” (GMP) para nanopartículas metálicas son aún áreas en desarrollo, lo que complica la transición clínica<sup>122</sup>.

Las AgNPs constituyen una clase de nanoadyuvantes con potencial real para mejorar la eficacia inmunológica de vacunas al combinar entrega antigénica, estimulación innata y promoción de respuestas celulares (incluida la mucosal). La evidencia preclínica sugiere que, en determinados contextos (presentación cruzada, respuesta Th1/CD8<sup>+</sup>, mucosal), pueden igualar o superar los efectos de algunos adyuvantes tradicionales. Sin embargo, la evidencia clínica es todavía insuficiente y la preocupación por inmunotoxicidad y biodistribución exige estudios toxicológicos y de farmacocinética robustos. Por tanto, en el estado actual del conocimiento las AgNPs son prometedoras pero no reemplazan ni superan de forma demostrada a los adyuvantes ya aprobados; su futuro dependerá de ensayos comparativos bien diseñados, estandarización de plataformas y pruebas de seguridad a gran escala<sup>122</sup>.

**Tabla 7. Comparación interpretativa de la eficacia inmunológica entre adyuvantes tradicionales y nanopartículas de plata**

| <b>Variable de comparación</b> | <b>Adyuvantes tradicionales (p. ej., Alumbre)</b> | <b>Nanopartículas de plata (AgNP)</b> | <b>Interpretación del resultado</b>   |
|--------------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Mecanismo principal</b>     | Formación de depósito antigénico; liberación      | Activación de TLR2/TLR4;              | Las AgNP promueven una activación más |

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
|   | lenta; estimulación local de macrófagos.                               | endocitosis y presentación aumentada del antígeno; liberación controlada        | directa y multifuncional del sistema inmune.   |
| <b>Tipo de respuesta inducida</b>       | Predominantemente humoral (IgG1, Th2)                                  | Mixta: humoral (IgG2a) y celular (Th1, CTL).                                    | Las AgNP amplían el espectro inmunológico, induciendo inmunidad celular además de humoral. |
| <b>Producción de citocinas</b>          | Elevación moderada de IL-4.  | Aumento significativo de IL-6, TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$ .                  | Indica activación proinflamatoria inicial y mayor maduración de células dendríticas.       |
| <b>Duración de la respuesta</b>         | Respuesta sostenida a corto plazo (pocas semanas).                     | Respuesta prolongada; posible inducción de memoria inmunológica.                | Las AgNP podrían mejorar la duración de la protección.                                     |
| <b>Seguridad / Inmunotoxicidad</b>      | Alta seguridad; escasa reactividad local.                              | Depende del tamaño (<50 nm preferible); posible citotoxicidad a dosis elevadas. | La eficacia debe equilibrarse con estudios de biocompatibilidad.                           |
| <b>Eficacia global según literatura</b> | Buena para antígenos simples; limitada para inducir inmunidad celular. | Elevada en modelos preclínicos; eficaz en respuestas humorales y celulares.     | Las AgNP demuestran potencial superior, aunque falta estandarización experimental.         |

**Fuente: Elaboración propia en base a la referencia<sup>114</sup>.**

### **Aspectos negativos de los adyuvantes vacunales**

Los adyuvantes han sido fundamentales para aumentar la inmunogenicidad de vacunas que, por sí solas, no generan una respuesta inmune suficientemente robusta. Sin embargo, su capacidad de estimular el sistema inmunitario implica una serie de desventajas y riesgos que deben ser considerados con rigurosidad tanto en su desarrollo como en su aprobación clínica. La principal limitación de los adyuvantes radica en el mecanismo mediante el cual inducen inflamación local controlada para activar la inmunidad innata; este proceso, aunque necesario, puede desencadenar efectos adversos locales y sistémicos que afectan la tolerabilidad y aceptación de la vacuna. Asimismo, los adyuvantes pueden presentar problemas de biocompatibilidad, variabilidad en la respuesta inmunológica entre individuos,

reacciones de hipersensibilidad, riesgo potencial de autoinmunidad y desafíos regulatorios, especialmente cuando se introducen nuevas plataformas adyuvantes como las nanopartículas metálicas.

## **Reacciones locales y sistémicas asociadas a los adyuvantes tradicionales**

### **Sales de aluminio**

Las sales de aluminio (hidróxido, fosfato o alumbre) son los adyuvantes más utilizados a nivel mundial, pero no están exentas de limitaciones importantes. Uno de los aspectos negativos más ampliamente documentados es la alta incidencia de reacciones locales en el sitio de la inyección. Estas incluyen dolor, enrojecimiento, edema, formación de nódulos persistentes y granulomas. Esto se explica por su mecanismo de acción, basado en la formación de un depósito de antígeno que induce inflamación sostenida y reclutamiento leucocitario. Esta inflamación prolongada puede generar molestias considerables y, en algunos casos, llevar a la formación de pseudotumores o reacciones granulomatosas que tardan meses en resolverse.

A nivel sistémico, las sales de aluminio pueden provocar fiebre, malestar general, mialgias y síntomas pseudogripales, especialmente en individuos sensibles. Aunque el aluminio no ha demostrado causar daño neurológico a las dosis utilizadas en vacunas, persisten preocupaciones públicas relacionadas con su acumulación en tejidos, especialmente en bebés o personas con deterioro renal. Esta percepción, aunque no respaldada por evidencia concluyente, afecta la confianza y aceptabilidad de las vacunas.

### **Emulsiones oleosas: MF59, AS03**

Las emulsiones basadas en escualeno, como MF59 (utilizada en vacunas contra influenza) y AS03 (utilizada en pandemias), han mostrado buena eficacia como adyuvantes, pero presentan limitaciones específicas. Su principal desventaja es la alta reatogenicidad local, caracterizada por dolor intenso, induración, calor y enrojecimiento. A diferencia del

aluminio, las emulsiones activan fuertemente la inmunidad innata a través de la inducción de citocinas inflamatorias como IL-6, IL-8 y MCP-1, lo que explica su mayor reactogenicidad.

En algunos estudios postcomercialización, AS03 ha sido asociado con un incremento en el riesgo de narcolepsia en ciertos países nórdicos, particularmente tras la vacuna Pandemrix. Aunque esta relación no está completamente esclarecida y podría involucrar factores genéticos poblacionales, este antecedente evidencia la complejidad de prever interacciones entre un adyuvante y el sistema inmunitario humano. Las emulsiones también pueden producir síntomas sistémicos más marcados que otros adyuvantes, como fiebre elevada, mialgias y linfadenopatía, lo que puede afectar su aceptación por parte de la población.

### **Adyuvantes basados en agonistas de TLR (CpG, MPLA)**

Los adyuvantes que actúan directamente sobre receptores Toll-like (TLR) presentan limitaciones relacionadas con su potencia. Al activar rutas como TLR4 (MPLA) o TLR9 (CpG), pueden desencadenar inflamación sistémica intensa si no se formulan correctamente. Los riesgos incluyen liberación excesiva de citocinas (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN tipo I), fiebre alta y síntomas generalizados. En casos extremos, existe la posibilidad teórica de inducir una tormenta de citocinas, aunque rara en formulaciones aprobadas, pero documentada en estudios preclínicos con dosis elevadas.

Asimismo, estos adyuvantes pueden presentar variabilidad en la respuesta según el perfil genético del huésped. Diferencias polimórficas en TLR pueden hacer que algunas personas tengan respuestas exageradas o insuficientes, generando desigualdad en la eficacia o seguridad.

### **Riesgo potencial de autoinmunidad**

Uno de los aspectos más discutidos sobre los adyuvantes es su posible relación con condiciones autoinmunes. Aunque la evidencia no es concluyente, algunos casos postvacunales han sugerido que los adyuvantes podrían contribuir, en individuos

predispuestos, a fenómenos autoinmunes. Esto se debe a que ciertos adyuvantes inducen inflamación robusta, expresión anómala de moléculas coestimuladoras o alteraciones en la presentación antigénica.

El llamado “síndrome ASIA” (Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) ha sido propuesto para agrupar síntomas como fatiga crónica, artralgias, mialgias y alteraciones cognitivas tras exposición a adyuvantes como aluminio o escualeno. Sin embargo, este síndrome no ha sido reconocido oficialmente por organismos internacionales debido a falta de evidencia sólida. Aun así, plantea la necesidad de continuar evaluando la seguridad inmunológica a largo plazo, particularmente en personas con enfermedades autoinmunes previas o predisposición genética.

### **Limitaciones de biocompatibilidad y toxicidad en nanopartículas adyuvantes**

Las nanopartículas utilizadas como adyuvantes o vehículos de entrega, incluidas las nanopartículas de plata (AgNPs), oro (AuNPs), sílice, polímeros y lípidos, presentan riesgos adicionales relacionados con su tamaño, carga superficial, composición química y capacidad de penetración en tejidos. Estos factores pueden generar toxicidad celular, estrés oxidativo, daño mitocondrial, inflamación crónica o desequilibrios en la homeostasis redox.

### **Nanopartículas de plata (AgNPs)**

Aunque las AgNPs tienen gran potencial como adyuvantes, también presentan múltiples aspectos negativos:

- Citotoxicidad dependiente de concentración: A niveles elevados, pueden inducir apoptosis o necrosis en macrófagos, células dendríticas y epiteliales.
- Estrés oxidativo: Liberan iones  $\text{Ag}^+$  que generan especies reactivas de oxígeno, causando daño oxidativo al ADN, proteínas y membranas.
- Acumulación en tejidos: Su eliminación no es tan eficiente como la de otros adyuvantes, lo que genera preocupación por su bioacumulación a largo plazo.

- **Inflamación pulmonar:** Aunque pueden modular la inflamación viral, dosis elevadas pueden causar daño tisular, edema o alteración de la función pulmonar.
- **Alteración del microbioma:** Se ha sugerido que pueden afectar comunidades microbianas beneficiosas, especialmente cuando se administran por vías mucosales.

### **Nanopartículas poliméricas (PLGA, PLA)**

Aunque son biodegradables, también presentan desventajas:

- Liberación ácida de subproductos durante su degradación.
- Posible inflamación en sitios de depósito.
- Variabilidad en la liberación del antígeno según el tamaño de partícula.

### **Nanopartículas lipídicas (LNPs, como en vacunas mRNA)**

Las LNPs utilizadas en vacunas de ARNm han mostrado efectos adversos sistémicos relevantes:

- Reactogenicidad sistémica elevada (fiebre, escalofríos, mialgias intensas).
- Raro riesgo de miocarditis, especialmente en jóvenes.
- Respuestas inflamatorias rápidas por activación de receptores intracelulares como RIG-I y MDA5.

### **Complejidad en la fabricación y desafíos regulatorios**

Los adyuvantes tradicionales tienen la ventaja de contar con décadas de uso y un amplio perfil de seguridad. Sin embargo, los nuevos adyuvantes especialmente nanoparticulados presentan múltiples desafíos:

- Dificultad para estandarizar tamaños, cargas y morfologías.

- Ensayos toxicológicos más complejos que requieren evaluar penetración tisular, biopersistencia y metabolismo.
- Regulaciones más estrictas, lo que dificulta su aprobación clínica.
- Escasa evidencia en humanos, que limita su incorporación en vacunas comerciales.
- Costos elevados de producción, que afectan su disponibilidad para países con menos recursos.

### **Variabilidad interindividual en la respuesta a adyuvantes**

La eficacia y seguridad de un adyuvante pueden variar significativamente entre individuos debido a factores como genética, edad, sexo, estado nutricional, comorbilidades o exposiciones previas. Esta variabilidad puede resultar en:

- Mayor reactogenicidad en personas jóvenes y con fuerte inmunidad innata.
- Respuesta insuficiente en adultos mayores inmunosenescentes.
- Diferencias por sexo, donde las mujeres tienden a tener mayor reactogenicidad por una respuesta inmune más robusta.
- Riesgos aumentados en personas con alergias o enfermedades autoinmunes.

### **4.3 Objetivo 3. Identificar los riesgos toxicológicos y limitaciones reportados sobre el uso de nanopartículas de plata en formulaciones vacunales.**

Las nanopartículas de plata (AgNPs) han emergido como candidatos prometedores en vacunas por su doble papel: vehículo de entrega y adyuvante inmunoestimulador. Sin embargo, su aplicación clínica exige una comprensión rigurosa de los riesgos toxicológicos inherentes a su composición inorgánica, su capacidad de acumularse en tejidos y su potencial para inducir respuestas inmunes no deseadas o daño celular<sup>115</sup>.

Mientras que la eficacia inmunológica en modelos preclínicos ha generado un creciente interés, la literatura toxicocinética, toxicodinámica y de seguridad plantea múltiples limitaciones que condicionan su traducción clínica. A continuación, se sintetizan y

discuten las evidencias disponibles, los mecanismos subyacentes y las brechas de conocimiento más relevantes<sup>115</sup>.

## **Perfil general de toxicidad**

### **Acumulación tisular**

Estudios de biodistribución muestran que, tras distintas vías de administración (oral, intranasal, intravenosa), las AgNPs pueden acumularse en hígado, bazo, riñón, pulmón y en algunos casos en el sistema nervioso central (SNC). La forma de administración influye en la extensión de la distribución: la administración intranasal o inhalada facilita la llegada a tejidos respiratorios y, potencialmente, al SNC por vías olfatorias; la administración sistémica incrementa la captación hepato-renal y la eliminación dependiente de la fracción iónica liberada. La acumulación tisular condiciona efectos locales (inflamación, necrosis) y sistémicos (estrés oxidativo), un aspecto crítico cuando las AgNPs se proponen para uso repetido como adyuvante<sup>116</sup>.

Lo anterior, indica que la biodistribución de las AgNPs constituye uno de los principales desafíos para su aplicación segura como adyuvantes. Su capacidad de acumularse en órganos como hígado, bazo, riñón, pulmón e incluso en el sistema nervioso central, dependiendo de la vía de administración, sugiere un riesgo potencial de toxicidad local y sistémica. Este comportamiento, influenciado por la liberación de iones de plata y la persistencia del material en los tejidos, puede generar inflamación, estrés oxidativo y daño celular, especialmente ante exposiciones repetidas. Por ello, aunque las AgNPs poseen un valor inmunoestimulante prometedor, su uso requiere evaluaciones rigurosas de seguridad para equilibrar eficacia e impacto biológico.

### **Órganos diana: hígado, riñón y sistema nervioso**

El hígado y el riñón son órganos diana recurrentes en estudios in vivo, donde se han observado alteraciones histopatológicas (degeneración tubular renal, inflamación portal), cambios bioquímicos (incremento de enzimas hepáticas, anomalías en marcadores renales) y

evidencia de estrés oxidativo asociado a la exposición prolongada o a dosis elevadas. A su vez, la literatura señala efectos neurotóxicos potenciales: en modelos en desarrollo, AgNPs pueden aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BBB), activar microglía y dañar neuronas, con consecuencias sobre neurotransmisión (por ejemplo, reducción de dopamina en modelos animales) y del desarrollo neurológico. Estos riesgos son especialmente preocupantes para estrategias de vacunación en poblaciones vulnerables<sup>117</sup>.

Los hallazgos señalados subrayan que, aunque las nanopartículas de plata poseen un potencial significativo como adyuvantes, su perfil toxicológico plantea retos importantes para la seguridad, especialmente en órganos altamente sensibles como el hígado, el riñón y el sistema nervioso central. Las alteraciones histopatológicas y bioquímicas descritas evidencian que la exposición prolongada o a dosis elevadas puede desencadenar procesos de estrés oxidativo y daño celular, comprometiendo funciones fisiológicas esenciales. Además, la posibilidad de disrupción de la barrera hematoencefálica y de neurotoxicidad en etapas del desarrollo constituye un riesgo crítico para poblaciones vulnerables, lo que obliga a establecer límites estrictos de dosificación, métodos de síntesis más seguros y evaluaciones toxicológicas exhaustivas antes de considerar su aplicación clínica.

### **Generación de estrés oxidativo y daño celular directo**

Un mecanismo toxicológico central es la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) desencadenada por AgNPs, que conduce a daño lipídico, daño proteico y roturas de ADN. La liberación de iones  $\text{Ag}^+$  desde la superficie de las partículas contribuye a la citotoxicidad; sin embargo, la propia partícula (por su tamaño y superficie) también puede desencadenar daño por interacción física con membranas y orgánulos. La consecuencia es apoptosis o necrosis en células diana, inflamación aguda y, en exposiciones crónicas, posible genotoxicidad<sup>118</sup>.

Los mecanismos toxicológicos asociados a las AgNPs se explican en gran medida por su capacidad para generar niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (ROS), un proceso que afecta la integridad celular al inducir peroxidación lipídica, daño proteico y

ruptura del ADN. Este estrés oxidativo se ve potenciado por la liberación de iones  $\text{Ag}^+$ , responsables de interacciones directas con componentes celulares esenciales, aunque la propia nanopartícula también contribuye al daño mediante efectos físicos sobre membranas y orgánulos. Como resultado, las células pueden entrar en apoptosis o necrosis, desencadenando inflamación aguda en exposiciones cortas y, potencialmente, efectos genotóxicos cuando la exposición es repetida o prolongada. Estos hallazgos resaltan la necesidad de establecer límites de exposición y métodos de síntesis más seguros para garantizar el uso responsable de AgNPs en aplicaciones vacunales o biomédicas.

### **Riesgos inmunológicos específicos: inmunotoxicidad e inflamación no deseada**

Aunque AgNPs estimulan la inmunidad innata (beneficioso como adyuvante), también pueden provocar inmunotoxicidad: activación exagerada de inflamasomas (por ejemplo, NLRP3), liberación descontrolada de citocinas (tempestades locales), sensibilización o pérdida de tolerancia. Ensayos *in vitro* e *in vivo* muestran que la respuesta inmune puede pasar de un estado adyuvante deseado a uno dañino (daño tisular por inflamación persistente, alteración de poblaciones linfoides), especialmente cuando las partículas no están adecuadamente funcionalizadas o cuando la dosis/superficie es alta. Además, existe riesgo de inmunosupresión en determinados contextos tras exposiciones prolongadas que afectan la función de células presentadoras de antígeno (APCs) y la producción de anticuerpos<sup>118</sup>.

### **Mecanismos moleculares de toxicidad relevantes para formulaciones vacunales**

#### **Interacción partícula-célula y vía endocítica**

Las AgNPs son internalizadas por macrófagos, células dendríticas y otros fagocitos mediante endocitosis o fagocitosis. Una vez en endosomas/ lisosomas, el ambiente ácido favorece la liberación de  $\text{Ag}^+$ , que interfiere con proteínas celulares (particularmente aquellas con grupos tiol), perturba cadenas respiratorias mitocondriales y favorece ROS. La liberación intracelular puede desencadenar apoptosis por vía mitocondrial y la activación de caspasas, lo que deteriora la función celular en tejidos diana<sup>120</sup>.

La internalización de AgNPs por macrófagos y células dendríticas ilustra un mecanismo toxicológico clave basado en su procesamiento intracelular. Una vez ingresan mediante endocitosis o fagocitosis, las condiciones ácidas de los endosomas y lisosomas favorecen la liberación de iones  $\text{Ag}^+$ , los cuales interactúan con proteínas esenciales que contienen grupos tiol y alteran funciones celulares críticas. Esta liberación no solo compromete la integridad mitocondrial afectando la cadena respiratoria y aumentando la producción de ROS, sino que también activa rutas apoptóticas dependientes de caspasas. En conjunto, estos procesos reducen la viabilidad y funcionalidad de las células inmunes expuestas, lo que plantea riesgos para su uso repetido o en tejidos sensibles, subrayando la importancia de evaluar cuidadosamente las dosis, la biocompatibilidad y los métodos de síntesis de las AgNPs.

### **Activación del inflammasoma y liberación de citocinas**

Las AgNPs pueden activar el inflammasoma NLRP3 en macrófagos y células dendríticas, con consiguiente procesamiento y liberación de IL-1 $\beta$  e IL-18. Esta vía es clave para la inducción de inflamación, pero su activación crónica puede llevar a daño tisular, fibrosis o pérdida de función del tejido. Para una vacuna, una activación inflamasmática transitoria es deseable; sin embargo, la persistencia de partículas o la liberación sostenida de iones puede convertir la señal en patológica<sup>120</sup>.

### **Interferencia con la homeostasis redox y el genoma**

El estrés oxidativo inducido por AgNPs puede causar daño en el ADN y disfunción mitocondrial. Evidencias de genotoxicidad en modelos experimentales han mostrado fragmentación del ADN y marcadores de daño cromosómico tras exposiciones crónicas o a altas dosis. Estos efectos constituyen un riesgo teórico de efectos a largo plazo (p. ej. carcinogenicidad) que exige estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad a largo plazo antes de considerar uso humano repetido<sup>118</sup>.

### **Factores condicionantes de la toxicidad (por qué no todas las AgNPs son iguales)**

## **Tamaño y forma**

Existe una relación clara no lineal entre tamaño y toxicidad: partículas más pequeñas (<20–30 nm) muestran mayor reactividad por mayor área superficial y mayor capacidad de atravesar barreras biológicas (incluida la BBB), lo que puede traducirse en mayor citotoxicidad y neurotoxicidad. Partículas mayores tienden a quedar retenidas y ser eliminadas con patrones distintos (retículo endotelial), presentando un perfil de riesgo diferente<sup>120</sup>.

## **Recubrimientos y funcionalización**

El recubrimiento modifica radicalmente la biocompatibilidad. PEGilación, recubrimientos con quitosano, proteínas o polímeros biocompatibles disminuyen la liberación rápida de  $\text{Ag}^+$ , reducen la opsonización y la captura no específica por fagocitos, y mejoran la estabilidad. Por ello, la formulación (core + corona) determina biodistribución, vida media y toxicidad. El recubrimiento es una estrategia central para transformar AgNPs “crudos” en plataformas más seguras para vacunas<sup>121</sup>.

El recubrimiento de las nanopartículas de plata (AgNPs) constituye un factor determinante en su seguridad y funcionalidad, ya que modifica de manera profunda su interacción con el entorno biológico. Estrategias como la PEGilación o el uso de polímeros biocompatibles permiten reducir la liberación acelerada de iones  $\text{Ag}^+$ , responsables de buena parte de su citotoxicidad, y disminuyen la opsonización, evitando una captación excesiva por fagocitos que podría desencadenar inflamación no deseada. Además, estos recubrimientos estabilizan la nanopartícula y controlan su biodistribución, prolongando su vida media y limitando su acumulación en órganos vulnerables. En conjunto, estos ajustes en la “corona” química transforman a las AgNPs sin recubrimiento altamente reactivas y potencialmente dañinas en plataformas más seguras y controladas, lo que resulta esencial para su posible aplicación como adyuvantes vacunales.

## **Dosis, régimen y vía de administración**

Toxicidad es dosis-dependiente y está condicionada por la vía (intranasal vs IM vs IV). La administración repetida aumenta riesgo de acumulación y efectos crónicos. En formulaciones vacunales, donde pueden requerirse dosis múltiples (primovacunación + refuerzos), es esencial demostrar que los intervalos y dosis propuestos no conducen a acumulación tóxica. Estudios con regímenes repetidos reportan mayor daño hepatorenal vs exposiciones únicas<sup>121</sup>.

## **Evidencia experimental: qué muestran los modelos preclínicos y sus limitaciones**

### **Estudios in vitro**

Numerosos estudios in vitro con líneas celulares hepáticas, renales, neuronales e inmunes muestran citotoxicidad, inducción de ROS y alteración de señales inflamatorias a concentraciones relativamente bajas. No obstante, los modelos in vitro no capturan la complejidad de la biodistribución ni la interacción sistémica, y la extrapolación directa a humanos es limitada. Pese a ello, sirven de criba inicial para seleccionar tamaños/recubrimientos con menor toxicidad<sup>122</sup>.

Los estudios in vitro ofrecen evidencia consistente de que las AgNPs pueden inducir citotoxicidad, estrés oxidativo y alteraciones inflamatorias incluso a concentraciones bajas, especialmente en células hepáticas, renales, neuronales e inmunes. Aunque estos hallazgos permiten identificar configuraciones de nanopartículas más seguras como tamaños reducidos, recubrimientos biocompatibles o superficies estabilizadas, su interpretación debe hacerse con cautela. Los modelos in vitro no reproducen la complejidad fisiológica de un organismo completo, donde intervienen procesos como la biodistribución, la depuración, las barreras biológicas y las interacciones célula-tejido. Por ello, si bien estos estudios constituyen una herramienta esencial para la evaluación preliminar de toxicidad, no son suficientes para predecir con precisión la respuesta en humanos y deben complementarse con modelos in vivo más robustos.

## **Ausencia de datos clínicos robustos**

A diferencia de adyuvantes tradicionales, la evidencia clínica de seguridad de AgNPs es extremadamente escasa. No existen programas clínicos extensos (Fase I/II) que avalen su uso repetido en humanos como adyuvante vacunal y la literatura no proporciona datos de farmacocinética humana fiables<sup>122</sup>. Esta falta es la limitación más crítica para su adopción clínica. Las agencias regulatorias exigen datos GLP de biodistribución, toxicidad crónica y genotoxicidad antes de ensayos humanos a gran escala<sup>122</sup>.

## **Consideraciones regulatorias y de manufactura**

Los organismos regulatorios (EMA, agencias nacionales) han publicado guías para nanomedicamentos que exigen caracterización fisico-química exhaustiva, estudios de biodistribución, toxicología de repetición, inmunotoxicidad y datos de eliminación metabólica antes de avanzar en ensayos clínicos. La reproducibilidad de síntesis a escala GMP y la justificación de control de calidad (tamaño, dispersidad, recubrimiento) es requisito crítico. Además, hay preocupaciones ambientales relacionadas con la liberación de plata en el entorno y su impacto ecológico, que también pueden influir en la aprobación de productos que empleen AgNPs<sup>122</sup>.

## **Grietas de conocimiento y prioridades de investigación**

- Estudios farmacocinéticos en humanos (microdosis) para entender biodistribución y eliminación.
- Comparativos head-to-head (AgNPs recubiertos vs adyuvantes aprobados) en modelos preclínicos y, si seguros, en Fase I humana con endpoints de inmunogenicidad y seguridad.
- Estudios crónicos y genotoxicidad que evalúen riesgo a largo plazo, especialmente en poblaciones pediátricas y en mujeres embarazadas.
- Estandarización analítica para caracterizar AgNPs (tamaño, polidispersidad, carga zeta, liberación Ag<sup>+</sup>) y correlacionarlo con toxicidad.

- Modelos predictivos in silico y sistemas in vitro complejos (organoides, BBB-on-chip) para reducir incertidumbre y priorizar formulaciones seguras.
- La investigación prioritaria debe centrarse en cerrar la brecha entre la promesa inmunológica y la evidencia de seguridad<sup>122</sup>.

## **CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONE**

## **Conclusiones**

Objetivo 1: Describir los mecanismos inmunológicos implicados en el uso de nanopartículas de plata (AgNPs) como adyuvantes en vacunas

Las AgNPs actúan como potentes moduladores inmunológicos debido a su capacidad para ser reconocidas rápidamente por células del sistema inmune innato, particularmente macrófagos y células dendríticas, lo que facilita la captura y procesamiento del antígeno, intensificando la presentación mediante moléculas MHC-I y MHC-II.

El uso de AgNPs favorece la activación coordinada de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, reforzando tanto la respuesta humoral a través de la diferenciación de linfocitos B y la producción de anticuerpos como la respuesta celular citotóxica, esencial para la eliminación de células infectadas.

Las AgNPs presentan un “efecto depósito” que prolonga la disponibilidad del antígeno, generando una estimulación inmune sostenida, en algunos casos incluso superior a la de adyuvantes convencionales, como MF59 o sales de aluminio.

La capacidad de las AgNPs para inducir memoria inmunológica robusta se asocia con la formación de células T y B de memoria, lo cual permite respuestas prolongadas y mayor protección frente a exposiciones posteriores al patógeno.

El perfil inmunomodulador de las AgNPs se complementa con su habilidad para interactuar con receptores de reconocimiento de patrones (TLR, NLR), promoviendo la liberación de citocinas proinflamatorias que desencadenan la maduración de células presentadoras de antígeno y amplifican la respuesta adaptativa.

Objetivo 2: Comparar la eficacia inmunológica de las nanopartículas de plata frente a otros adyuvantes tradicionales

La literatura muestra que las AgNPs pueden inducir respuestas humorales y celulares equivalentes o superiores a las generadas por adyuvantes tradicionales, especialmente mediante una activación más equilibrada entre los ejes Th1, Th2 y CD8<sup>+</sup>.

Las AgNPs presentan ventajas en vacunas mucosales, donde favorecen la formación de tejido linfoide asociado a bronquios (BALT) y la producción de IgA, capacidades poco observadas en adyuvantes clásicos.

En cuanto al “dose-sparing”, las AgNPs muestran un potencial considerable para reducir la cantidad de antígeno requerida manteniendo la eficacia, debido a su capacidad de transferencia y presentación antigénica prolongada.

Si bien los adyuvantes tradicionales (alum, MF59, AS01/AS03, MPLA) cuentan con décadas de evidencia clínica, las AgNPs aún carecen de estudios en humanos, lo que limita una comparación definitiva y demuestra una brecha de conocimiento significativa.

Existen aplicaciones específicas como vacunas oncológicas o respiratorias en las que las AgNPs podrían superar a los adyuvantes tradicionales debido a su capacidad para promover presentación cruzada, modular el microambiente inflamatorio y mejorar la inducción de CTL.

Objetivo 3: Identificar los riesgos toxicológicos y limitaciones del uso de AgNPs en formulaciones vacunales

Las AgNPs muestran acumulación tisular significativa en órganos como hígado, bazo, riñón y sistema nervioso central, lo que plantea riesgos de toxicidad por exposición prolongada o repetida, especialmente en rutas sistémicas.

Entre los efectos adversos más frecuentes se destacan la nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y neurotoxicidad, relacionadas con procesos de estrés oxidativo, alteraciones mitocondriales y activación de inflamasoma.

La generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la liberación de iones  $\text{Ag}^+$  son mecanismos centrales de citotoxicidad, capaces de inducir apoptosis, inflamación exagerada y daño genético en modelos in vitro e in vivo.

La toxicidad de las AgNPs depende críticamente de variables fisicoquímicas como tamaño, forma, carga superficial, dosis, frecuencia de administración y recubrimiento, lo que implica que no todas las AgNPs poseen el mismo perfil de riesgo.

La limitada evidencia clínica, la variabilidad en métodos de síntesis y los desafíos regulatorios asociados a su estandarización representan obstáculos significativos para su transición desde la investigación preclínica hacia aplicaciones vacunales seguras en humanos.

#### Conclusión pregunta de investigación

Los hallazgos analizados permiten concluir que las nanopartículas de plata presentan un alto potencial como adyuvantes vacunales debido a su capacidad para modular fuertemente la inmunidad innata y adaptativa, mejorar la presentación antigénica, potenciar respuestas humorales y celulares y favorecer memoria inmunológica de larga duración. Sin embargo, este potencial está condicionado por riesgos toxicológicos significativos derivados de su biodistribución sistémica, generación de estrés oxidativo y acumulación en órganos críticos, sumado a la ausencia de evidencia clínica robusta que permita compararlas directamente con adyuvantes tradicionales de uso aprobado. En conjunto, las AgNPs representan una alternativa prometedora dentro de la vacunología moderna, pero su adopción como adyuvante requiere superar limitaciones de seguridad, estandarización y regulación antes de considerarse aptas para aplicación clínica en humanos.

## Recomendaciones a futuras investigaciones y profesionales en farmacia

- Estandarizar los parámetros fisicoquímicos de las AgNPs (tamaño, forma, carga y recubrimiento) para obtener respuestas inmunes reproducibles y seguras en futuras formulaciones vacunales.
- Profundizar en estudios comparativos que evalúen los mecanismos de señalización intracelular activados por AgNPs frente a adyuvantes convencionales, para comprender mejor su papel inmunomodulador.
- Promover investigaciones en modelos animales y estudios *in vitro* que evalúen cómo diferentes recubrimientos biocompatibles modifican la activación de linfocitos T y B.
- Integrar la nanotecnología y la inmunología computacional (*in silico*) para predecir interacciones moleculares entre AgNPs y receptores inmunitarios, optimizando así su diseño antes de la fase preclínica.
- Efectuar estudios toxicológicos crónicos y de genotoxicidad bajo normas GLP, centrados en biodistribución, metabolismo y excreción de AgNPs en modelos animales superiores.
- Desarrollar guías regulatorias específicas para nanoadyuvantes metálicos que establezcan requisitos mínimos de seguridad, caracterización fisicoquímica y pruebas de inmunotoxicidad.
- Fomentar el uso de modelos predictivos *in vitro* e *in silico* (como organoides o BBB-on-chip) para anticipar los efectos sistémicos y reducir el uso de ensayos animales antes de estudios en humanos.
- Desarrollar estudios comparativos *head-to-head* entre AgNPs y adyuvantes aprobados, evaluando tanto inmunogenicidad como reactogenicidad en modelos animales superiores y ensayos clínicos fase I/II.
- Implementar protocolos de evaluación estandarizados que consideren no solo la eficacia inmunológica, sino también parámetros de seguridad, biodistribución y toxicocinética.

- Promover la investigación en vacunas mucosales y terapéuticas donde las AgNPs han mostrado ventajas particulares, como la inducción de IgA y la estimulación del tejido linfoide bronquial.

## **CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Carreño Moya S. Análisis de las propiedades antivirales de las nanopartículas de plata (AgNPs) y su aporte en los estudios y avances científicos relacionados con el virus SArS-CoV-2: Estado del Arte. [Trabajo de grado]. [Bucaramanga]: Universidad Industrial de Santander; 2022. Disponible en: <https://noesis.uis.edu.co/server/api/core/bitstreams/9bd6249a-0774-433d-aace-918ff23cd9c9/content>
2. Aguilera Jurez AR, Angulo Valadez CE, Hernandez Adame L. NanoVacunas que Valen Oro. *Novedades Cientificas* [Internet]. septiembre de 2022[citado el 01 de Junio]; 73(3):46-50.Disponible en: [https://www.amc.edu.mx/revistaciencia/images/revista/73\\_3/PDF/08\\_73\\_3\\_1298.pdf](https://www.amc.edu.mx/revistaciencia/images/revista/73_3/PDF/08_73_3_1298.pdf)
3. Rajanala K, Upadhyay A. Vaccines for Respiratory Viruses—COVID and Beyond. *Vaccines* 2024 [Internet].2024 [Citado el 01 de junio 2025]; 12(8):936.DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines12080936>
4. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia [Internet].Costa Rica: UNICEF; Sepriembre del 2021[Consultado el 01 de Junio del 2025]. Disponible en: <https://www.unicef.org/costarica/media/3871/file/Conocimientos,%20actitudes%20y%20pr%C3%A1cticas%20en%20Costa%20Rica%20sobre%20la%20vacunaci%C3%B3n%20y%20la%20vacuna%20contra%20la%20COVID19.pdf>
5. Bamal D, Singh A, Chaudhary G, Kumar M, Singh M, Rani N, et al. Silver Nanoparticles Biosynthesis, Characterization, Antimicrobial Activities, Applications, Cytotoxicity and Safety Issues: An Updated Review. *MDPI Nanomaterials* [Internet]. 2021][Citado el 02 de Junio del 2025];11(8):2086. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano11082086>
6. Carter H. Nanoparticles as Adjuvants in Bio-therapeutic Vaccine Development: Enhancing Immune Responses. *Journal of Nanomedicine & Biotherapeutic*

Discovery [Internet]. 20 de noviembre de 2024[Citado el 02 de Junio del 2025];14(6):1. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/nanoparticles-as-adjuvants-in-biotherapeutic-vaccine-development-enhancing-immune-responses.pdf>

7. Sanchez Guzman D, Le Guen P, Villeret B, Sola N, Le Borgne R, Guyard A, et al. Silver nanoparticle-adjuvanted vaccine protects against lethal influenza infection through inducing BALT and IgA-mediated mucosal immunity. *Biomaterials* [Internet]. Octubre del 2019 [Citado el 02 de Junio del 2025]; 217. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961219304077?via%3Dihub>

8. Fantin R, Barboza Solís C, Hildesheim A, Herrero R. Excess mortality from COVID 19 in Costa Rica: a registry based study using Poisson regression. *The Lancet Regional Health*. abril de 2023[Citado el 02 de Junio del 2025];20. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(23\)00025-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(23)00025-X/fulltext)

9. Rigsb C. Vaccination and Immunization: The Importance of Vaccination. *Journal of Neonatal Studies* [Internet]. 28 de abril de 2023[Citado el 02 de Junio del 2025];6(2):35-6. Disponible en: <https://www.openaccessjournals.com/articles/vaccination-and-immunization-the-importance-of-vaccination.pdf>

10. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas [Internet]. OPS y OMS; 2021[Citado el 02 de Junio del 2025]. (Global manual on surveillance of adverse events following immunization). Report No.: 978-92-4-150776-9. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55384/9789275323861\\_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55384/9789275323861_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y)

11. Graham Martínez C. Posibles efectos neurotóxicos de los adyuvantes presentes en las vacunas infantiles [Internet] [Trabajo de grado]. [Spain]: Universitat de les Illes Balears; 2015[Citado el 02 de Junio del 2025]. Disponible en: [https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/2768/TFG\\_GBIO\\_CristinaGrahamMartinez.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/2768/TFG_GBIO_CristinaGrahamMartinez.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

12. Demongeot J, Fougère C. mRNA COVID-19 Vaccines—Facts and Hypotheses on Fragmentation and Encapsulation. *Vaccines* [Internet]. 2022 Dec 24[Citado el 02 del 2025];11(1):40. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9864138/>
13. Isabelle Turbica, Marc J. Pallardy, Armelle Biola-Vidamment. Why the Immune System Should Be Concerned by Nanomaterials?. *Front.Immunol* [Internet]. 2017[Citado el 02 de Junio del 2025];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2017.00544/full>
14. Nanishi, Etsuro, Dowling, David J., Levy, Ofer. Toward precision adjuvants: optimizing science and safety. *Current Opinion in Pediatrics* [Internet]. febrero de 2020[Citado el 2 de Junio del 2025];32(1):125-38. Disponible en: [https://journals.lww.com/co-pediatrics/fulltext/2020/02000/toward\\_precision\\_adjuvants\\_optimizing\\_science\\_and.18.aspx](https://journals.lww.com/co-pediatrics/fulltext/2020/02000/toward_precision_adjuvants_optimizing_science_and.18.aspx)
15. Chen X. Emerging adjuvants for intradermal vaccination. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 5 de febrero de 2023[Citado el 02 de Junio del 2025];632. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517322011140?via%3Dihub#da005>
16. Correia J. Diseño de nanoestructuras para inmunización [Internet] [Doctorado]. [España]: Universidade de Santiago de Compostela; 2015[Citado el 02 de Junio del 2025]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=122252>
17. Torres Saavedra FA, León Sierra L, Rondón Carbajal J. Síndrome de ASIA (autoinmune/inflamatorio inducido por los adyuvantes): revisión narrativa de la literatura. *ElSelvier* [Internet]. septiembre de 2023[Citado el 02 de Junio del 2025];31(3):9-380. DOI: [10.1016/j.rcreu.2023.09.004](https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.09.004)

18. Gutierrez Sánchez M, Rojas Hernández S. Nanotecnología y Vacunas. MED Vacunas [Internet]. 2021[Citado el 02 de Junio del 2025]; Disponible en: <https://medvacunas.com/2024/05/10/nanotecnologia-y-vacunas/>
19. Rasmi Y, Kirboga K, Khan J, Gupta E, Mostafa F, Yallapu M, et al. Gold nanoparticle-based strategies against SARS-CoV-2: A review. De Gruyter [Internet]. 31 de agosto de 2023[Citado el 02 de junio del 2025];62(1). Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/373549176\\_Gold\\_nanoparticle-based\\_strategies\\_against\\_SARS-CoV-2\\_A\\_review](https://www.researchgate.net/publication/373549176_Gold_nanoparticle-based_strategies_against_SARS-CoV-2_A_review)
20. Pilanquiga F, Morey J, Torres M, Seqqat R, Nieves Piña M. Silver nanoparticles as a potential treatment against SARS-CoV-2: A review. Rev Nanomed Nanobiotechnol [Internet]. septiembre de 2021[Citado el 02 del 2025];13(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33638618/>
21. Mosidze E, Franci G, Dell'Annunziata F, Capuano N, Colella M, Salzano F, et al. Silver Nanoparticle-Mediated Antiviral Efficacy against Enveloped Viruses: A Comprehensive Review. Global Challenges [Internet]. 2025 Mar 28[Citado el 02 del 2025];9(5):2400380. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12065099/>
22. Chen R, Huang C, Pranata R, Lee Y, Chen Y, Wu Y, Wang Y. Modulation of Innate Immune Toxicity by Silver Nanoparticle Exposure and the Preventive Effects of Pterostilbene. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2021[Citado el 02 de Junio del 2025];22(5):2536. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2536>
23. Bonner JC, Silva RM, Taylor AJ, Brown JM, Hilderbrand SC, Castranova V, et al. Interlaboratory evaluation of rodent pulmonary responses to engineered nanomaterials: the NIEHS Nano GO Consortium. Environmental Health Perspectives [Internet]. 2013 May 6[Citado el 02 de Junio del 2025];121(6):676–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649427/>

24. Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2013 Jan 1[Citado el 02 de Junio del 2025];4:114. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00114>
25. Robert L Coffman, Alan Sher, Robert A Seder. Vaccine Adjuvants: Putting Innate Immunity to Work. *Immunity* [Internet]. 29 de octubre de 2010[Citado el 02 de Junio del 2025];33(4):492-503. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3420356/>
26. Yang E, Kim S, Kim J, Choi I. Inflammasome formation and IL-1 $\beta$  release by human blood monocytes in response to silver nanoparticles. Nanoparticle uptake: The phagocyte problem. *Biomaterials* [Internet]. octubre de 2012[Citado el 02 de Junio del 2025];33(28):6858-67. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961212006527>
27. Xu Y, Tang H, Liu J, Wang H, Liu Y. Evaluation of the adjuvant effect of silver nanoparticles both in vitro and in vivo. *Toxicology Letters* [Internet]. 10 de mayo de 2013[Citado el 02 de Junio del 2025];219(1):42-48. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427413000799>
28. Gustafson H, Casper D, Grainger D, Ghandehari H. Nanoparticle uptake: The phagocyte problem. *Nano Today* [Internet]. agosto de 2015[Citado el 02 de Junio del 2025];10(4). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1748013215000766>
29. McKee AS, MacLeod MK, Kappler JW, Marrack P. Immune mechanisms of protection: can adjuvants rise to the challenge? *BMC Biology* [Internet]. 2010 Apr 12[Citado el 02 de Junio del 2025];8(1):37. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-37>
30. Kiruba D, Tharmaraj V, Sironmani T, Pitchumani K. Toxicity and immunological activity of silver nanoparticles. *Applied Clay Science* [Internet]. mayo de 2010[Citado el 02

de Junio del 2025];48(4):547-51. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169131710000682>

31. Chaloupka K, Malam Y, Seifalian A. Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. *Trends in Biotechnology* [Internet]. noviembre de 2010[Citado el 02 de Junio del 2025];28(11):580-8. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167779910001228>

32. Martínez-Gutierrez F, Thi EP, Silverman JM, De Oliveira CC, Svensson SL, Vanden Hoek A, et al. Antibacterial activity, inflammatory response, coagulation and cytotoxicity effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine Nanotechnology Biology and Medicine* [Internet]. 2011 Jun 30[Citado el 03 de Junio del 2025];8(3):328–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21718674/>

33. Silva A, Peres C, Coniot J, Matos A, Moura L, Carreira B, et al. Nanoparticle impact on innate immune cell pattern-recognition receptors and inflammasomes activation. *Seminars in Immunology* [Internet]. 2017[Citado el 03 de Junio del 2025];34:3-24. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044532317300404>

34. Cronin JG, Jones N, Thornton CA, Jenkins GJS, Doak SH, Clift MJD. Nanomaterials and innate immunity: A perspective of the current status in nanosafety. *Chemical Research in Toxicology* [Internet]. 2020 Apr 20[Citado el 03 de Junio del 2025];33(5):1061–73. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00051>

35. Dacoba T, Olivera A, Torres D, Campo J, Alonso M. Modulating the immune system through nanotechnology. *Seminars in Immunology* [Internet]. diciembre de 2017[Citado el 03 de Junio del 2025];34:78-102. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044532317300362>

36. Serra P, Santamaria P. Nanoparticle-based autoimmune disease therapy. *Clinical Immunology* [Internet]. septiembre de 2015[Citado el 03 de Junio del

2025];160(1):3-13.

Disponible

en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521661615000340>

37. Coutiño E, Lagunes L, Helguera O. LAS NANOPARTÍCULAS DE PLATA: MECANISMOS DE ENTRADA, TOXICIDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO\*. Revista de Educación Bioquímica [Internet]. 2017[Citado el 03 de Junio del 2025];36(2):39-54. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Elda-Maria-Del-Rocio-Coutino-Rodriguez/publication/330545659\\_Las\\_nanoparticulas\\_de\\_plata\\_Mecanismos\\_de\\_entrada\\_Toxicidad\\_y\\_Estress\\_oxidativo/links/5c477a7b299bf12be3dc6487/Las-nanoparticulas-de-plata-Mecanismos-de-entrada-Toxicidad-y-Estress-oxidativo.pdf?origin=publication\\_detail&\\_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InNpZ251cCIsInBhZ2UiOiJwdWJsaWNhdGlvbkRvd25sb2FkIiwicHJldmlvdXNQYWdlIjoicH VibGljYXRpb24iLCJwb3NpdGlvbiI6Imdsb2JhbEZvb3RlciJ9fQ&\\_\\_cf\\_chl\\_tk=AY\\_cvuu0M13kmkdJ3fTdG8T2p1mEayZ72T\\_QChnDug-1751084609-1.0.1.1-EwGq0kQZqwRQXIXAYLb\\_cAtFJiLVZ4ynVWAY2CL3aYU](https://www.researchgate.net/profile/Elda-Maria-Del-Rocio-Coutino-Rodriguez/publication/330545659_Las_nanoparticulas_de_plata_Mecanismos_de_entrada_Toxicidad_y_Estress_oxidativo/links/5c477a7b299bf12be3dc6487/Las-nanoparticulas-de-plata-Mecanismos-de-entrada-Toxicidad-y-Estress-oxidativo.pdf?origin=publication_detail&_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InNpZ251cCIsInBhZ2UiOiJwdWJsaWNhdGlvbkRvd25sb2FkIiwicHJldmlvdXNQYWdlIjoicH VibGljYXRpb24iLCJwb3NpdGlvbiI6Imdsb2JhbEZvb3RlciJ9fQ&__cf_chl_tk=AY_cvuu0M13kmkdJ3fTdG8T2p1mEayZ72T_QChnDug-1751084609-1.0.1.1-EwGq0kQZqwRQXIXAYLb_cAtFJiLVZ4ynVWAY2CL3aYU)

38. Noga M, Milan J, Frydrych A, Jurowski K. Toxicological Aspects, safety Assessment, and Green Toxicology of Silver Nanoparticles (AGNPS)—Critical Review: State of the Art. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2023 Mar 7[Citado el 03 de Junio del 2025];24(6):5133. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36982206/>

39. Kiseleva IV, Farroukh MA, Skomorokhova EA, Rekstin AR, Bazhenova EA, Magazenkova DN, et al. Anti-Influenza effect of nanosilver in a mouse model. Vaccines [Internet]. 2020 Nov 13[Citado el 03 de Junio del 2025];8(4):679. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33202939/>

40. Deng Z, Wu S, Wang Y, Shi D. Circulating tumor cell isolation for cancer diagnosis and prognosis. eBiomedicine [Internet]. Septiembre 2022[Citado el 03 de Junio del 2025];83. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00419-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00419-4/fulltext)

41. De Freitas SB, Neto ACPS, Panagio LA, Collares TV, Seixas FK, Sousa FSS, et al. Biogenic silver nanoparticle as an adjuvant in an S1 subunit recombinant vaccine. *Brazilian Journal of Microbiology* [Internet]. 2025 Jan 29[Citado el 03 de Junio del 2025];56(2):757–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39878824/>
42. Bai Z, Wan D, Lan T, Hong W, Dong H, Wei Y, et al. Nanoplatform based intranasal vaccines: current progress and clinical challenges. *ACS Nano* [Internet]. 2024 Aug 26[Citado el 06 de Junio del 2025];18(36):24650–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39185745/>
43. Montero DA, Vidal RM, Velasco J, Carreño LJ, Torres JP, O M a. B, et al. Two centuries of vaccination: historical and conceptual approach and future perspectives. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2024 Jan 9[Citado el 06 de Junio del 2025];11:1326154. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38264254/>
44. Jiménez Herrera L. Desarrollo, aplicaciones y desafíos de la nanomedicina. Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas Costa Rica [Internet]. agosto de 2022[Citado el 06 de Junio del 2025]38. Disponible en: [http://scielo.sld.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1996-35212022000200016](http://scielo.sld.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1996-35212022000200016)
45. Araya González R. Estudio del efecto toxicológico de nanopartículas de plata anisotrópicas en *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* [Internet] [Trabajo Final de Graduación]. [Costa Rica]: UNA; 2020[Citado el 06 de Junio del 2025]. Disponible en: <https://repositorio.una.ac.cr/items/4a27eacb-2088-49fe-a5fc-7aaabaddbfcc>
46. Pasquale A, Preiss S, Silva F, Garçon N. Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines* [Internet]. 2015[Citado el 06 de Junio del 2025];3(2):320-43. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/3/2/320>
47. Jeevanandam J, Barhoum A, Chan J, Dufresne A, Danquah M. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations.

Beilstein J Nanotechnol [Internet]. 3 de abril de 2018[Citado el 06 de Junio del 2025];9. Disponible en: <https://www.beilstein-journals.org/bjnano/articles/9/98>

48. Sharma VK, Filip J, Zboril R, Varma RS. Natural inorganic nanoparticles – formation, fate, and toxicity in the environment. Chemical Society Reviews [Internet]. 2015 Jan 1[Citado el 06 de Junio del 2025];44(23):8410–23. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/cs/c5cs00236b>

49. World Health Organization. What are vaccines and how do they work? WHO; 2023[Citado el 18 de septiembre del 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>

50. Pulendran B, Arunachalam PS, O’Hagan DT. Emerging concepts in vaccinology: from systems biology to novel adjuvants. Nat Rev Immunol. 2021[Citado el 18 de septiembre del 2025];21(12):747-765. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00606-2>

51. Plotkin SA. History of vaccination. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014[Citado el 18 de septiembre del 2025];111(34):12283-12287. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1400472111>

52. Zhao L, Seth A, Wibowo N, et al. Nanoparticle vaccines. Vaccine. 2014[Citado el 18 de septiembre del 2025];32(3):327-337. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.069>

53. Minor PD. Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. Virology. 2015[Citado el 18 de septiembre del 2025];479–480:379–392. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.032>

54. Bastola R, et al. Adjuvants in vaccines: mechanisms and safety concerns. Vaccine. 2021[Citado el 18 de septiembre del 2025];39(25):3331-3345. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.04.072>

55. Garçon N, Van Mechelen M. Recent clinical experience with adjuvants in human vaccines. *Vaccine*. 2023[Citado el 18 de septiembre del 2025];;41(5):1134-1142. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.007>
56. Hennessey K, et al. Diphtheria and tetanus toxoid vaccines: a century of protection. *Hum Vaccin Immunother*. 2020[Citado el 18 de septiembre del 2025];;16(7):1606–1615. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1703705>
57. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2017[Citado el 18 de septiembre del 2025];;124(4):783–801. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.015>
58. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity*. 2022[Citado el 18 de septiembre del 2025];;55(5):819–833. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.04.010>
59. Kaech SM, Wherry EJ. Heterogeneity and cell-fate decisions in effector and memory CD8+ T cell differentiation. *Nat Rev Immunol*. 2022[Citado el 18 de septiembre del 2025];;22(8):518-531. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00705-3>
60. Crotty S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases. *Immunity*. 2019[Citado el 18 de septiembre del 2025];;50(5):1132–1148. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.011>
61. Mahony D, et al. Nanoparticle adjuvants: recent insights and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021[Citado el 18 de septiembre del 2025];;179:114021. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114021>
62. Gurunathan S, et al. Silver nanoparticles as novel vaccine adjuvants and delivery systems. *Int J Nanomedicine*. 2023[Citado el 18 de septiembre del 2025];;18:2349-2371. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJN.S410832>

63. Kumbhar JV, et al. Immunotoxicity of silver nanoparticles: mechanisms and safety assessment. *Front Immunol.* 2024[Citado el 18 de septiembre del 2025];15:1398562. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1398562>
64. Santos-Martínez MJ, et al. Modulating nanoparticle properties to improve safety and immunogenicity. *Nanomedicine.* 2020[Citado el 18 de septiembre del 2025];15(7):655-672. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/nmm-2020-0017>
65. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity.* 2022[Citado el 18 de septiembre del 2025];55(5):819-833. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.04.010>
66. O'Hagan DT, Fox CB. New generation vaccine adjuvants: from empiricism to rational design. *Vaccine.* 2015[Citado el 18 de septiembre del 2025];33(Suppl 2):B14-B20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.088>
67. Arunachalam PS, O'Hagan DT. Emerging concepts in vaccinology. *Nat Rev Immunol.* 2021[Citado el 18 de septiembre del 2025];21(12):747-765. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00606-2>
68. Fadeel B, Farcal L, Hardy B, Vázquez-Campos S. Advanced materials and nanosafety: A guide for nanomedical research. *ACS Nano.* 2022[Citado el 18 de septiembre del 2025];16(7):10310-10327. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c02128>
69. Salvati A, et al. Interactions of nanoparticles with biological systems: implications for drug delivery and nanomedicine. *Nat Nanotechnol.* 2023[Citado el 18 de septiembre del 2025];18(2):112-125. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41565-022-01302-2>
70. Chen G, Roy I, Yang C, Prasad PN. Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and therapy. *Chem Rev.* 2021[Citado el 18 de Septiembre del 2025];121(5):3155-3217. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00938>

71. Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación y la inmunización. OPS [Internet]. 21 de febrero de 2025[Citado el 19 de Septiembre del 2025]. Disponible en: <https://journal.paho.org/es/numeros-especiales/eventos-supuestamente-atribuibles-vacunacion-inmunizacion>

72. Saavedra F, Sierra L, Carvajal J. Síndrome de ASIA (autoinmune/inflamatorio inducido por los adyuvantes): revisión narrativa de la literatura. Revista Colombiana de Reumatología [Internet]. 2025[Citado el 19 de septiembre del 2025];31(3):380-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-pdf-S012181232300083X>

73. González J, Lugo E, Sánchez T, Díaz T, Reyes E. Nanopartículas: toxicidad general e inmunotoxicidad. Investigaciones Médicoquirúrgicos [Internet]. junio de 2022[Citado el 19 de septiembre del 2025];14(1). Disponible en: <https://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/757>

74. Caldarelli M, Rio P, Giambra V, Gasbarrini A, Gambassi G, Cianci R. ASIA Syndrome: State-of-the-Art and Future Perspectives. Vaccines [Internet]. 2024[Citado el 19 de septiembre del 2025];12(10):1183. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/12/10/1183>

75. Díaz E. Silver nanoparticles: synthesis and functionalization. A brief review. Scielo [Internet]. junio de 2019[Citado el 19 de Septiembre del 2025];12(22). Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-56912019000100006](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-56912019000100006)

76. Rodriguez R, Shah S, Taylor M, Alle M, Huang X. Magnetic–Plasmonic Core–Shell Nanoparticles: Properties, Synthesis and Applications for Cancer Detection and Treatment. Nanomaterials [Internet]. 2025[Citado el 18 de Septiembre del 2025];15(4):264. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-4991/15/4/264>

77. Mejía R, Ramírez A, Orozco J, González M. Biosíntesis de nanopartículas de plata con actividad antimicrobiana por *Pseudomonas aeruginosa* ambiental. *Mundo Nano* [Internet]. junio de 2024

[Citado el 19 de septiembre del 2025];17(32):1-13. Disponible en: <https://mundonano.unam.mx/ojs/index.php/nano/article/view/69721>

78. Barceló E. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA Y ORO: EXPLORACIÓN DE RUTAS VERDES DE SÍNTESIS [Internet] [Trabajo fin de grado]. [España]: Universitat Miguel Hernandez; 2021 [Citado el 19 de septiembre del 2025]. Disponible en: <https://dspace.umh.es/bitstream/11000/8689/1/TFG-Barcel%C3%B3%20Estevan%2C%20David.pdf>

79. Vanlalveni C, Lallianrawna S, Biswas A, Selvaraj M, Changmai B, Rokhum SL. Green synthesis of silver nanoparticles using plant extracts and their antimicrobial activities: a review of recent literature. *pmc.ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. 2021 Jan 13 [Citado el 19 de septiembre del 2025]; Disponible en: <https://doi.org/10.1039/d0ra09941d>

80. Hasan S, Hussain S, Yousuf M, Hernández J, Raja D. Protein-Based Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Administration, and Nanomedicine Applications. *International Journals of Biomaterials* [Internet]. 2025 [Citado el 19 de Septiembre del 2025];37. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/4e85/445e9018984f59326ca295f080cca8e8f94e.pdf>

81. Almatroudi A. Silver nanoparticles: synthesis, characterisation and biomedical applications. *Open Life Scinecies* [Internet]. 19 de noviembre de 2020 [Citado el 19 de septiembre del 2025];15(1):819-39. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7747521/>

82. Mayegowda S, Roy A, Manjula N, Pandit S, Alghamdi S, Almeahmadi M, et al. Eco-friendly synthesized nanoparticles as antimicrobial agents: an updated review. *Frontier*

[Internet]. 2023[Citado el 19 de Septiembre del 2025];13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1224778>

83. Durán J, Torre R. El papel de la nanociencia y la nanotecnología en el marco de la pandemia de COVID-19. *Revista Interdisciplinaria en nanociencia y nanotecnología* [Internet]. 2021[Citado el 19 de Septiembre del 2025];14(27). Disponible en: <https://doi.org/10.22201/ceich.24485691e.2021.27>

84. Chahal JS, Khan OF, Cooper CL, McPartlan JS, Tsosie JK, Tilley LD, et al. Dendrimer-RNA nanoparticles generate protective immunity against lethal Ebola, H1N1 influenza, and *Toxoplasma gondii* challenges with a single dose. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2016 Jul 5[Citado el 20 de septiembre del 2025];113(29):E4133-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382155/>

85. Edgar Manuel Díaz Acosta. Silver nanoparticles: synthesis and functionalization. A brief review. *Mundo Nano* [Internet]. 2020[Citado el 20 de septiembre del 2025];12(22). Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-56912019000100006](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-56912019000100006)

86. Álvarez LF, Hernandez JC, Zapata W, Charry J, Jaramillo JR, Taborda NA, et al. Efecto antiviral in vitro de las nanopartículas de plata contra el virus SARS-CoV-2 [Internet]. *Dialnet*. 2023[Citado el 20 de Septiembre del 2025]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9598451>

87. Sharma AR, Lee YH, Bat-Ulzii A, Bhattacharya M, Chakraborty C, Lee SS. Recent advances of metal-based nanoparticles in nucleic acid delivery for therapeutic applications. *Journal of Nanobiotechnology* [Internet]. 2022 Nov 24[Citado el 20 de septiembre del 2025];20(1):501. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01650-z>

88. Luo YH, Chang LW, Lin P. Metal-Based nanoparticles and the immune system: activation, inflammation, and potential applications. *BioMed Research International*

[Internet]. 2015 Jan 1[Citado el 20 de Septiembre del 2025];2015:1–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/143720>

89. Sinclair TR, Van Den Hengel SK, Raza BG, Rutjes SA, De Roda Husman AM, Peijnenburg WJGM, et al. Surface chemistry-dependent antiviral activity of silver nanoparticles. *Nanotechnology* [Internet]. 2021 May 21[Citado el 20 de Septiembre del 2025];32(36):365101. Available from: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ac03d6>

91. Zhang J, Wang F, Yalamarty SSK, Filipczak N, Jin Y, Li X. Nano Silver-Induced Toxicity and associated Mechanisms. *International Journal of Nanomedicine* [Internet]. 2022 Apr 1[Citado el 20 de Septiembre del 2025];17:1851–64. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9056105/#cit0075>

92. Coutiño E, LagunesL , Helguera O. LAS NANOPARTÍCULAS DE PLATA: MECANISMOS DE ENTRADA, TOXICIDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO. *Revista de Educación Bioquímica* [Internet]. 2017[Citado el 20 de Septiembre del 2025];36(2):39-54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2017/reb172b.pdf>

93. Bingjie Zhang, Na Liu, Qian S. Liu, Jianqing Zhang, Qunfang Zhou, Guibin Jiang. Silver nanoparticles induce size-dependent and particle-specific neurotoxicity to primary cultures of rat cerebral cortical neurons. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [Internet]. 15 de julio de 2020[Citado el 20 de Septiembre del 2025];198. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147651320305133?via%3Dihub>

94. Li Zhang, Lingli Wu, Youbin Si, Kunhui Shu. Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles to *Azotobacter vinelandii*: Growth inhibition, cell injury, oxidative stress and internalization. *PubMed* [Internet]. 19 de diciembre de 2018[Citado el 20 de Septiembre del 2025];13(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30566461/>

95. Mohammad Harun-Ur-Rashid, Tahmina Foyez, Suresh Babu Naidu Krishna, Sudhakar Poda, and Abu Bin Imran. Recent advances of silver nanoparticle-based polymer nanocomposites for biomedical applications. *Royal Society of chemistry* [Internet].

2025[Citado el 20 de Octubre del 2025];15:8480-505. Disponible en: [https://pubs-rsc-org.translate.goog/en/content/articlehtml/2025/ra/d4ra08220f?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=es&\\_x\\_tr\\_hl=es&\\_x\\_tr\\_pto=tc](https://pubs-rsc-org.translate.goog/en/content/articlehtml/2025/ra/d4ra08220f?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc)

96. Xiangang Huang, Edo Kon, Xuexiang Han, Xingcai Zhang, Na Kong, Michael J. Mitchell, et al. Nanotechnology-based strategies against SARS-CoV-2 variants. *Nature Nanotechnology* [Internet]. 2022[Citado el 20 de Octubre del 2025];17:1027-37. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41565-022-01174-5>

97. Lindsey R. Baden, Hana M. El Sahly, M.D., Brandon Essink, Karen Kotloff, Sharon Frey, Rick Novak, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 30 de diciembre de 2020[Citado el 20 de Octubre del 2025];384(5):403-16. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035389>

99. Liu J, Liu Y, Xia H, Zou J, Weaver SC, Swanson KA, et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature* [Internet]. 2021 Jun 10[Citado el 22 de Octubre del 2025];596(7871):273–5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03693->

99. Bianchi DS, Docena G, Smaldini P. Desarrollo de vacunas a base de nanoparticulas para enfermedades y no infecciosas [Internet]. 2023[Citado el 22 de Octubre del 2025]. Disponible en : <https://revistas.unlp.edu.ar/InvJov/article/view/15674>

100. Asgary V, Shoari A, Baghbani-Arani F, Shandiz SAS, Janani A, Bigdeli R, et al. Green synthesis and evaluation of silver nanoparticles as adjuvant in rabies veterinary vaccine. *Dovepress* [Internet]. 29 de julio de 2025[Citado el 22 de Octubre del 2025];11:3597—3605. Disponible en: <https://www.dovepress.com/green-synthesis-and-evaluation-of-silver-nanoparticles-as-adjuvant-in--peer-reviewed-fulltext-article-IJ>

101. SANCHEZ A, MURILLO GARZA A. Enfoques metodológicos en la investigación histórica: cuantitativa, cualitativa y comparativa. *Debates por la historia*

[Internet]. 20 de junio de 2022[Citado el 23 de Octubre del 2025];9(2):147-81. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2594-29562021000200147&script=sci\\_abstract](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2594-29562021000200147&script=sci_abstract)

102. Turpo WGS, Turpo HAS, Apaza MMC, Condori JMM, Copari CAC, Quispe IBG. Paradigmas y métodos de la investigación científica [Internet]. Dialnet. 2024[Citado el 24 de Octubre del 2025]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=989882>

103. Hernández-Muñoz AE, Rangel-Alvarado MÁA, Torres-García L, Hernández-Martínez G, Castillo-Ixta PK, Olivares-Moreno LL, et al. Proceso para la realización de una revisión bibliográfica en investigaciones clínicas [Internet]. 2022[Citado el 23 de Octubre del 2025]. Disponible en: <https://revistas.uaq.mx/index.php/ciencia/article/view/686>

104. Roche M, Valencia -Estupiñán A, Apraez -Pulido M. Características e importancia de la metodología cualitativa en la investigación científica. Revista Semillas del Saber [Internet]. 2021[Citado el 23 de Octubre del 2025];1(1):18-27. Disponible en: <https://revistas.unicatolica.edu.co/revista/index.php/semillas/issue/view/25/vol1.1>

105. Silamani J, Goris A. Utilidad y tipos de revisión de literatura. Scielo [Internet]. 2015[Citado el 23 de Octubre del 2025];9(2). Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1988-348X2015000200002](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2015000200002)

106. Rivera M, González -Fernández M. Fuentes de Información [Internet]. 2015[Citado el 24 de octubre del 2025]. Disponible en: <https://dspace.uaeh.edu.mx/server/api/core/bitstreams/624c644f-fe81-42be-9a5d-2ccde73a78e6/content>

107. Cheryl Lowry. Una guía para la Investigación Académica [Internet]. Ohio, USA: Ohio State University Libraries; Disponible en: [https://espanol.libretexts.org/Bookshelves/Humanidades/Investigacion\\_y\\_Alfabetizacion\\_Informacional/Elegir\\_y\\_usar\\_fuentes\\_-](https://espanol.libretexts.org/Bookshelves/Humanidades/Investigacion_y_Alfabetizacion_Informacional/Elegir_y_usar_fuentes_-)

108. Camaño-Puig R. Evidencia científica, metodología y clasificaciones: niveles y recomendaciones [Internet]. España, Madrid: Terapias Complementarias en la esfera pública Madrid: Dextra; 2019[Citado el 25 de Octubre del 2025]. 259-293 p. Disponible en: <https://scienceflows.com/wp-content/uploads/2020/02/9.-Evidencia-cient%C3%ADfica-metodolog%C3%ADa-y-clasificaciones-niveles-y-recomendaciones.pdf>

109. Adugna T, Niu Q, Guan G, Du J, Yang J, Tian Z, et al. Advancements in nanoparticle-based vaccine development against Japanese encephalitis virus: a systematic review. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2024 Dec 20[Citado el 25 de Octubre del 2025];15:1505612. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11695416/>

111. Xu L, Wang YY, Huang J, Chen CY, Wang ZX, Xie H. Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. *Theranostics* [Internet]. 2020 Jan 1[Citado el 25 de Octubre del 2025];10(20):8996–9031. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7415816/>

112. Sanchez-Guzman D, Le Guen P, Villeret B, Sola N, Le Borgne R, Guyard A, et al. Silver nanoparticle-adjuvanted vaccine protects against lethal influenza infection through inducing BALT and IgA-mediated mucosal immunity. *Biomaterials* [Internet]. octubre de 2019[Citado el 25 de Octubre del 2025];217. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961219304077>

113. Abd FG, Abdulazeem L, Jasim SA, Rasheed AH, Abdulrazzaq SA. A Mini-Review: Nanoparticles as vaccine delivery system. *Journal of Pharmaceutical Research International* [Internet]. 2021 Oct 25 [Citado el 26 de Octubre del 2026];194–201. Disponible en: <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i47a33004>

114. Nooraei S, Lotfabadi AS, Akbarzadehmoallemkolaei M, Rezaei N. Immunogenicity of different types of adjuvants and Nano-Adjuvants in Veterinary Vaccines:

A Comprehensive review. *Vaccines* [Internet]. 2023 Feb 16[ Citado el 26 de octubre del 2025];11(2):453. Available from: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9962389/?utm\\_source](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9962389/?utm_source)

115. Zhao T, Cai Y, Jiang Y, He X, Wei Y, Yu Y, et al. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2023 Jul 19[Citado el 26 de Octubre del 2025];8(1). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01557-7>

116. Filipić B, Pantelić I, Nikolić I, Majhen D, Stojić-Vukanić Z, Savić S, et al. Nanoparticle-Based adjuvants and delivery systems for modern vaccines. *Vaccines* [Internet]. 2023 Jun 29[Citado el 27 de Octubre del 2025];11(7):1172. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37514991/>

117. Eker F, Duman H, Akdaşçi E, Witkowska AM, Bechelany M, Karav S. Silver Nanoparticles in Therapeutics and Beyond: A Review of Mechanism Insights and Applications. *Nanomaterials* [Internet]. 2024 Oct 10[Citado el 27 de Octubre del 2025];14(20):1618. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39452955/>

118. Bezbaruah R, et al. Nanoparticle-Based Delivery Systems for Vaccines: A Review. *Frontiers in Nanobiotechnology*. 2022[Citado el 27 de Octubre del 2025]; (revisado en PMC). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36423041/>

119. Facciola A, et al. An Overview of Vaccine Adjuvants: Current Evidence and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2022[Citado el 28 de Octubre del 2025];19(5):2964. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35632575/>

120. Liu S, et al. Nanoparticles and Antiviral Vaccines. *Vaccines* (Basel). 2023[Citado el 28 de Octubre del 2025];12(1):30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38250843/>

121. Nishida A, Sawada Y, Arai R, Ishibashi N, Suzuo M, Ohno A, et al. Evaluation of the immunotoxicity potential of nanomaterials using THP-1 cells. *Frontiers in Toxicology* [Internet]. 2024 Jul 1 [Citado el 28 de Octubre del 2025];6:1293147. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39011060/>

122. Chen Y, Feng D, Cheng Y, Jiang X, Qiu L, Zhang L, et al. Research progress of metal–CpG composite nanoadjuvants in tumor immunotherapy. *Biomaterials Science* [Internet]. 2025 Jan 1 [Citado el 30 de Octubre del 2025];13(7):1605–23. Disponible en : <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2025/bm/d4bm01399>

## **CAPITULO VII. ANEXOS**



### Anexo 1. Clasificación de Niveles de Evidencia según Sackett

| Autor / Revista / Año                   | Título del artículo  | Tipo de estudio      | Nivel de evidencia | Población Y metodología   | Resultados y Conclusiones   |
|---|--|----------------------|--------------------|---|---|
| Ciapponi A. / Vaccine/2021. · Pubmed    | Safety of components and platforms of COVID-19 vaccines in pregnancy: rapid systematic review. | Revisión sistemática | 1a                 | Población: estudios humanos (embarazadas) y plataformas vacunales.<br>· Metodología: búsqueda sistemática en bases (incl. PubMed), extracción y síntesis de eventos adversos por componente/plataforma. · | no evidencia consistente de problemas de seguridad asociados a componentes/plataformas (incluye plataformas nuevas como ARNm/LNP); enfatiza necesidad de datos continuos. |
| McDonald I. et al. / PLoS/2021. · Pubme | Comparative systematic review and meta-analysis of vaccine platforms in                        | Revisión sistemática | 1a                 | Población: ensayos clínicos fase I–III y estudios en NHP/humanos.<br>· Metodología: selección   | las plataformas nanoparticuladas/LNP muestran mayor inducción de respuesta humoral y celular en   |

| Autor / Revista / Año  | Título del artículo  | Tipo de estudio      | Nivel de evidencia | Población Y metodología  | Resultados y Conclusiones   |
|--|--|----------------------|--------------------|--|---|
|  | preclinical and clinical studies.  |                      |                    | sistemática, análisis comparativo de respuestas inmunes entre plataformas (partículas, subunidades, vectores, ARNm-LNP).                                 | varios contextos; variabilidad según formulación y adyuvante.   |
| Facciola A. et al. / Front Immunol (o similar)/2022. · Pubme | An overview of vaccine adjuvants: current evidence and perspectives. ·                 | Revisión sistemática | 1a                 | APoblación: estudios humanos y preclínicos.<br>· Metodología: síntesis crítica sobre adyuvantes, incluidos sistemas nanoparticulados. ·                  | resume mecanismos inmunomoduladores de nanopartículas (presentación de antígeno, activación innata, formación de Tfh), identifica lagunas en evidencia clínica. |
| Thi TTH. et al. / Pharmaceutics (rev) / 2021. Pubmed         | Lipid-based nanoparticles in the clinic and clinical trials: implications for vaccines | Revisión sistemática | 1a                 | Población: ensayos clínicos con LNP en vacunas/terapéuticos.<br>· Metodología: revisión de ensayos clínicos y resultados de seguridad/immunogenicidad. · | LNPs han demostrado eficacia en mRNA vacunal; componentes (ionizables) pueden actuar como adyuvantes innatos; necesidad   |

| Autor / Revista / Año  | Título del artículo   | Tipo de estudio      | Nivel de evidencia | Población Y metodología  | Resultados y Conclusiones   |
|--|---|----------------------|--------------------|--|---|
|  |   |                      |                    |  | de optimizar tolerabilidad.   |
| Lee Y. et al. / Frontiers in Immunology / 2023. · Pubmed         | Immunogenicity of lipid nanoparticles and its impact on vaccine responses: a systematic review. | Revisión sistemática | 1a                 | Población: estudios preclínicos y humanos sobre LNPs. · Metodología: búsqueda y síntesis sobre cómo LNPs influyen en respuestas innatas/adaptativas. | LNPs inducen respuestas de IFN tipo I y estimulan TLRs; su composición determina balance entre eficacia y reactogenicidad.                |
| Taha MME. et al. / Bibliometric study, Vaccines / 2024. · Pubmed | Bibliometric analysis of nanoparticles in vaccine adjuvant research (1977–2023).                | Revisión sistemática | 1a                 | Población: literatura científica (artículos). · Metodología: análisis bibliométrico, tendencias, tópicos emergentes. ·                               | crecimiento acelerado del área LNP/nanopartículas como adyuvantes desde 2020; se identifican lagunas en evidencia clínica de largo plazo. |
| Zhao T. et al. / Signal Transduct Target Ther /                  | Vaccine adjuvants: mechanisms and   | Revisión sistemática | 1a                 | Población: estudios preclínicos y clínicos. · Metodología: revisión  | describe mecanismos de activación de APCs, PRRs y   |

| Autor / Revista / Año                         | Título del artículo  | Tipo de estudio      | Nivel de evidencia | Población Y metodología  | Resultados y Conclusiones  |
|---|--|----------------------|--------------------|--|--|
| 2023. · Pubmed                                | platforms (review, systematic elements)  |                      |                    | crítica de mecanismos moleculares (incluye nanopartícula y plataformas lipídicas).   | efectos sobre respuestas B/T; nanopartículas ofrecen modularidad para direccionar respuestas.  |
| Yang L. et al. / Pharmaceutics / 2022. Pubmed | Recent advances in lipid nanoparticles for delivery of mRNA: implications for vaccine adjuvanticity. | Revisión sistemática | 1a                 | Población: estudios clínicos y preclínicos LNP-mRNA. · Metodología: compendio de ensayos, mecanismos, formulación y seguridad.                                 | LNPs actúan tanto como vehículo como modulador inmune; optimizaciones recientes han mejorado estabilidad y tolerancia.                 |
| Lima BV. et al. / Nanomedicine / 2021.        | Systematic review of chitosan-based adjuvants: in vitro, in vivo and clinical evidence.              | Revisión sistemática | 1a                 | Población: estudios preclínicos y humanos (cuando disponibles). · Metodología: PRISMA-style systematic review sobre chitosan y formulaciones nanoparticuladas. | nanoparticles muestran potenciación de respuesta mucosal e inducción Th1/Th17 en modelos; evidencia clínica limitada pero prometedora. |

| Autor / Revista / Año                                  | Título del artículo  | Tipo de estudio      | Nivel de evidencia | Población Y metodología  | Resultados y Conclusiones  |
|--|--|----------------------|--------------------|--|--|
| Facciola / An overview (complementaria)/2022<br>Pubmed | segunda revisión relevante que sintetiza datos clínicos y preclínicos sobre adyuvantes modernos, incluida la evidencia de nanopartículas | Revisión sistemática | 1a                 | Población: humanos/preclínicos.<br>· Metodología: síntesis crítica de plataformas adyuvantes.  | reafirma papel creciente de nanopartículas; subraya necesidad de más RCTs comparativos.                          |
| Wei L. et al. / Hepatology / 2022<br>Pubmed            | Efficacy and safety of a nanoparticle therapeutic vaccine in chronic hepatitis B: randomized clinical trial                              | Ensayo clínico       | 1b                 | Población: pacientes con hepatitis B crónica (n=...)<br>· Metodología: RCT fase II/III, vacuna terapéutica nanoparticulada vs control; mediciones de carga viral y marcadores inmunes. | mejoría en perfiles inmunes y reducción parcial de antígeno de superficie en grupo tratado; buena tolerabilidad. |
| Shinde V. et al. / Lancet Infect Dis / 2022            | Matrix-M-adjuvanted quadrivalent   | Ensayo clínico       | 1b                 | Población: adultos ≥65 años.<br>· Metodología: RCT comparando  | qNIV no inferior y mostró mejor respuesta cruzada;   |

| Autor / Revista / Año                               | Título del artículo   | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población Y metodología   | Resultados y Conclusiones  |
|---|---|-----------------|--------------------|---|--|
| Pubmed  | nanoparticle influenza vaccine (qNIV): phase 3 randomized trial   |                 |                    | qNIV (nanoparticle + Matrix-M) vs vacuna inactivada estándar; evaluación inmunogenicidad y seguridad.                                       | aceptable perfil de seguridad  |
| Keech C. et al. / NEJM/Vaccine / 2020<br>Pubmed     | Phase 1–2 randomized trial of recombinant spike nanoparticle vaccine (NVX-CoV2373) with Matrix-M1       | Ensayo clínico  | 1b                 | Población: adultos sanos (n≈131). · Metodología: doble ciego, dosis con/ sin adyuvante Matrix-M; evaluación de seguridad e inmunogenicidad. | adición de Matrix-M aumentó títulos neutralizantes y respuestas T; tolerable.              |
| Shepherd BLO. et al. / Clin Trials / 2022<br>Pubmed | First-in-human SpFN/ALFQ (ferritin nanoparticle + liposomal ALFQ) phase1 randomized trial for SARS-CoV- | Ensayo clínico  | 1b                 | Población: adultos sanos voluntarios. · Metodología: randomizado, escalado de dosis, evaluación de seguridad e inmunogenicidad.             | buena inmunogenicidad celular y humoral; perfil de seguridad aceptable en dosis estudiadas |

| Autor / Revista / Año                                    | Título del artículo  | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población Y metodología  | Resultados y Conclusiones  |
|--|--|-----------------|--------------------|--|--|
| Kremsner PG. et al. / Wien Klin Wochenschr / 2021 Pubmed | Safety & immunogenicity of an mRNA-LNP vaccine candidate (fase1 randomized                   | Ensayo clínico  | 1b                 | Población: voluntarios adultos.<br>· Metodología: RCT fase1, diferentes dosis de ARNm-LNP; mediciones de anticuerpos neutralizantes.     | mostró seguridad aceptable y respuestas inmunes dosis-dependientes                             |
| Essink BJ. et al. / Vaccine / 2024 Pubmed                | · Phase 1 dose-escalation study of CV0501 (mRNA-LNP) — safety and immunogenicity             | Ensayo clínico  | 1b                 | Población: adultos sanos.<br>· Metodología: escalado de dosis, evaluación reactogenicidad e inmunogenicidad cruzada.                     | buena tolerabilidad; inmunogenicidad frente a variantes.                                       |
| Miauton A. et al. / Vaccine/2024 Pubmed                  | Safety and immunogenicity of a gold nanoparticle-based dengue peptide vaccine (PepGNP-Dengue | Ensayo clínico  | 1b                 | Población: adultos sanos.<br>· Metodología: evaluación de seguridad, marcadores inmunes CD8+ sin inducción de anticuerpos potenciadores. | segura en rango estudiado, inducción de respuestas CD8+ específicas; potencial para evitar ADE |

| Autor / Revista / Año  | Título del artículo   | Tipo de estudio | Nivel de evidencia | Población Y metodología   | Resultados y Conclusiones  |
|--|---|-----------------|--------------------|---|--|
| Dai W. et al. / 2024<br>Pubmed                               | Lipid nanoparticles as adjuvant for norovirus VLP vaccine: clinical phase 1/2 trial   | Ensayo clínico  | 1b                 | Población: adultos (ensayo humano).<br>· Metodología: comparación LNP-adjuvanted VLP vs Al(OH) <sub>3</sub> ; inmunogenicidad y respuestas celulares.         | LNP aumentó respuestas Th1 y CD8+ vs Al(OH) <sub>3</sub> ; buena durabilidad de anticuerpos. |
| Alameh MG. et al. / Nature/Science Transl Med? / 2021 Pubmed | Ionizable LNP formulations as potent adjuvants augmenting Tfh and durable antibody responses (preclinical → early clinical translation) | Ensayo clínico  | 1b                 | Población: modelos animales y datos tempranos humanos.<br>· Metodología: formulación LNP con actividad adyuvante; evaluación de Tfh y títulos de anticuerpos. | LNPs actúan como adyuvantes potentes; justifican ensayos humanos                             |
| Han X. et al. / Nat Commun / 2023<br>Pubmed                  | Adjuvant lipidoid-substituted lipid nanoparticles augment   | Ensayo clínico  | 1b                 | Población: modelos animales y datos de tolerabilidad que apoyan transición humana.  | incremento en activación innata y respuestas adaptativas sin pérdida de tolerabilidad        |

| Autor / Revista / Año                              | Título del artículo   | Tipo de estudio     | Nivel de evidencia | Población Y metodología   | Resultados y Conclusiones   |
|--|---|---------------------|--------------------|---|---|
|  | mRNA vaccine innate/adaptive responses.   |                     |                    | · Metodología: sustitución parcial de lípido ionizable por lipidoide adyuvante; evaluación TLR7/8-agonismo.   | (preclínico, con implicaciones clínicas).   |
| Amor NP. et al. / Brief Reviews / 2025 Pubmed      | Lipid nanoparticle: beyond delivery vehicle — review of adjuvant propertie                                      | Estudios de cohorte | 2a                 | Población: artículos preclínicos y observacionales sobre LNPs.<br>· Metodología: revisión crítica de mecanismos adyuvantes y datos clínicos observacionales.    | lípidos modulan respuestas innatas; correlaciones observacionales entre composición y reactogenicidad.  |
| Alameh MG. et al. / Cell (o similar) / 2021 Pubmed | Lipid nanoparticles enhance efficacy of mRNA and protein vaccines: mechanistic and observational clinical data. | Estudios de cohorte | 2a                 | Población: series de casos y cohortes de ensayos tempranos.<br>· Metodología: síntesis de datos de fase 1/2 y cohortes observacionales para evaluar correlatos. | correlatos inmunes positivos y datos observacionales de eficacia; discusión de biomarkers de respuesta. |

| Autor / Revista / Año  | Título del artículo  | Tipo de estudio     | Nivel de evidencia | Población Y metodología   | Resultados y Conclusiones  |
|--|--|---------------------|--------------------|---|--|
| Thi TTH. et al. / 2021<br>Pubmed                                     | LNPs in clinic & trials: review of clinical cohort outcomes        | Estudios de cohorte | 2a                 | Población: participantes de ensayos clínicos con LNP.<br>· Metodología: compendio de cohortes de fase 1–3, síntesis cualitativa.                          | observaciones sobre seguridad a corto plazo; necesidad de seguimiento a largo plazo en cohorte |
| Yang L. et al. / 2022<br>Pubmed                                      | Advances in LNP for mRNA: observational clinical data synthesis.   | Estudios de cohorte | 2a                 | Población: cohortes y reportes de fase 1–3. · Metodología: análisis de consistencia de respuestas inmunes en diferentes cohortes.                         | vacunadas con LNP; variables de formulación impactan magnitud y durabilidad.                   |
| Taha MME. / 2024<br>bibliométrico Pubmed<br>(implicaciones clínicas) | Tendencias y gaps en la investigación de nanopartículas adyuvantes | Estudios de cohorte | 2a                 | Población: corpus científico (cohortes y estudios observacionales).<br>· Metodología: identificación de tópicos, vacíos en evidencia clínica de cohortes. | Se recomienda cohortes longitudinales para seguridad a largo plazo                             |

| Autor / Revista / Año            | Título del artículo   | Tipo de estudio     | Nivel de evidencia | Población Y metodología  | Resultados y Conclusiones  |
|----------------------------------|---|---------------------|--------------------|--|--|
| Li B. et al. / 2025<br>Pubmed    | Enhancing immunogenicity of lipid-nanoparticle mRNA vaccines: observational and mechanistic data review | Estudios de cohorte | 2a                 | Población: datos de ensayos tempranos y cohortes post-vacunación.<br>· Metodología: síntesis de correlatos inmunes y perfiles reactógenos. | estrategias multi-adyuvantes mejoran amplitud de respuesta; vigilancia en cohortes requerida |
| Dai W. et al. / 2024<br>Pubmed   | LNP-adjuvanted norovirus VLP: cohort outcomes and mechanistic correlations                              | Estudios de cohorte | 2a                 | Población: voluntarios de fase 1–2.<br>· Metodología: análisis de cohortes de vacunados, correlación innata-adaptativa                     | LNP produce perfil Th1/CD8 más marcado que Al(OH) <sub>3</sub> en cohortes observadas.       |
| Miauton A. et al. / 2024. Pubmed | PepGNP-Dengue: safety/immunogenicity cohort synthesis   | Estudios de cohorte | 2a                 | Población: adultos voluntarios (cohorte).<br>· Metodología: seguimiento de seguridad y marcadores CD8+.                                    | cohortes muestran inducción de CD8+ sin señales de ADE en periodo observado                  |

| Autor / Revista / Año            | Título del artículo  | Tipo de estudio     | Nivel de evidencia | Población Y metodología   | Resultados y Conclusiones  |
|----------------------------------|--|---------------------|--------------------|---|--|
| Alfaro-Lopez/ 2021–2022 Pubmed   | Observational evidence on nanoparticle adjuvanting across pathogens: cohort studies review | Estudios de cohorte | 2a                 | Población: cohortes vacunadas con formulaciones nanoparticuladas.<br>· Metodología: síntesis cualitativa de hallazgos clínicos y reactogenicidad en cohortes. | beneficios en amplitud de respuesta; heterogeneidad entre cohortes según adyuvante y antígeno. (sintetiza múltiples artículos citados en reviews anteriores) |
| Vardikar A. et al. / 2024 Pubmed | Recent advances in vaccine adjuvants: from lab to clinic — review of cohort evidence.      | Estudios de cohorte | 2a                 | Población: ensayos y cohortes humanas.<br>· Metodología: revisión de literatura reciente sobre adyuvantes nanoparticulados.                                   | Se destaca necesidad de estudios comparativos a largo plazo  |