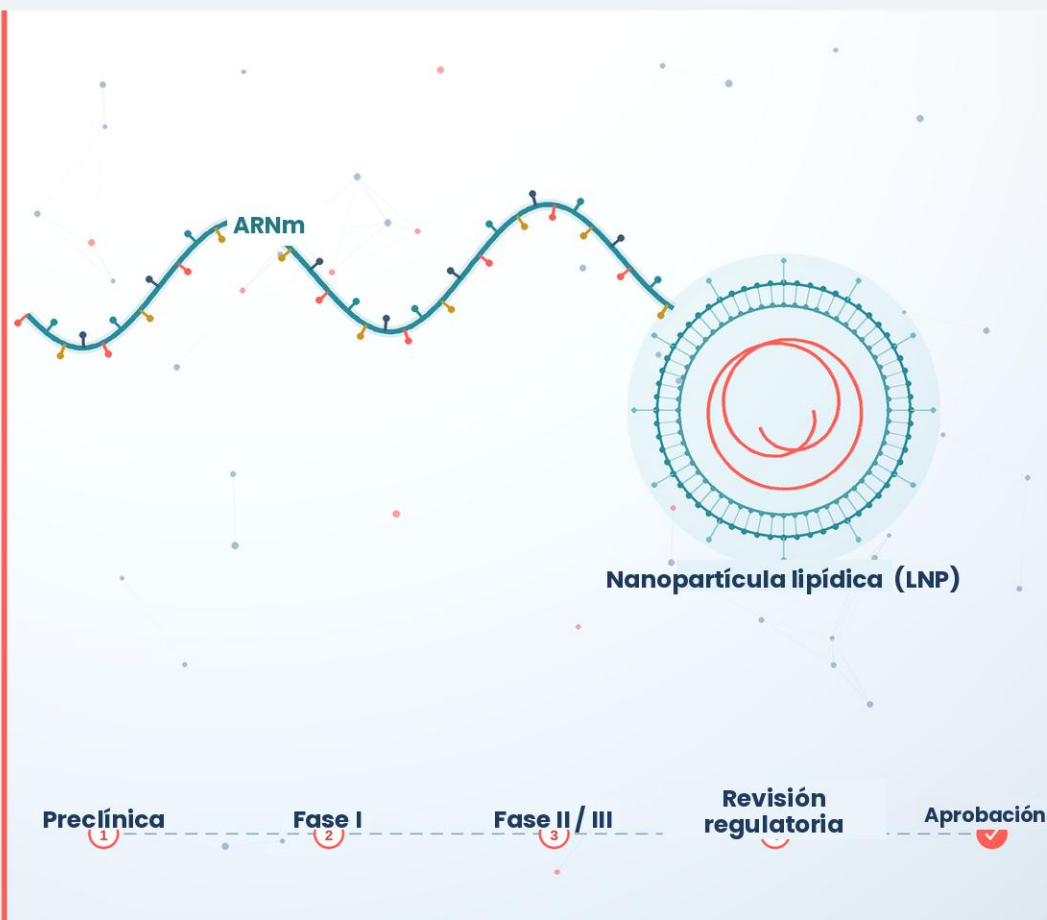


CEPI

TALLER

Rutas Regulatorias en el Desarrollo de Vacunas de ARN

Desarrollo de vacunas de ARNm · CEPI



INFORME DEL TALLER · DÍAS 1 – 2

Rutas Regulatorias en el Desarrollo de Vacunas de ARN

Un taller liderado por CEPI para reguladores de las NRA de las Américas
Informe completo · Sesiones 1 y 2 (Días 1–2) · 28–29 de julio de 2026

Panorama general

Este volumen es el Informe del Taller completo correspondiente a ambos días de *Rutas Regulatorias en el Desarrollo de Vacunas de ARN*, un taller liderado por CEPI para las autoridades reguladoras nacionales (ARN) de las Américas. Se realizó en línea en dos sesiones independientes de dos horas los días 28 y 29 de julio de 2026, con interpretación simultánea en inglés, español y portugués. El objetivo fue fortalecer el dominio de los revisores sobre la ciencia de las vacunas de ARN y promover la convergencia regulatoria — desde la base técnica de la plataforma hasta el desarrollo en emergencias, el reliance (confianza regulatoria) y la inspección GMP específica para ARN.

Participación. El taller convocó a autoridades reguladoras nacionales de toda América Latina y el Caribe — COFEPRIS (México), SRS (El Salvador), ISP (Chile), INVIMA (Colombia), ANVISA (Brasil), ANMAT (Argentina), y autoridades de Costa Rica, Honduras, Perú, Cuba, Panamá, Paraguay, Uruguay, Ecuador, Venezuela, Guatemala y la República Dominicana. El mapa que sigue muestra las autoridades participantes en la región. En total, alrededor de 130 participantes de estas autoridades tomaron parte, lo que muestra una convocatoria amplia y comprometida y refleja un fuerte interés regional.

El desarrollo de los dos días

- **Día 1 — Base técnica y regulatoria.** La molécula de ARNm y su fabricación libre de células; una novedosa plataforma de entrega de un solo componente, IAJD (Ionizable Amphiphilic Janus Dendrimers, dendrímeros anfifílicos ionizables de Janus) (Penn); la pregunta sobre los límites de la plataforma; y la autoevaluación de preparación en seis dominios, la clasificación del producto y los dos roles de las ARN.
- **Día 2 — Base regulatoria.** Una mirada de la industria a la «revolución» del ARNm y a la economía de las plataformas; el recorrido de fabricación y regulación de un desarrollador regional (Fiocruz – ANVISA); la evidencia de la OPS sobre la práctica regional en la autorización en emergencias; la inspección GMP específica para ARN; y un camino a seguir para la región.

El hilo conductor

¿Está su agencia reguladora, sea de un país fabricante o importador, preparada para revisar los expedientes de vacunas de ARN? ¿Es su ARN una autoridad de **país fabricante** —que posee el expediente completo, realiza la inspección GMP y la liberación de lotes en origen— o una autoridad de **país importador** que se apoya en el trabajo de otras y concentra sus esfuerzos en las decisiones locales? El reliance (confianza regulatoria) es el puente entre estos dos roles y la respuesta práctica para la mayoría de las ARN de la región.

Cómo está organizado este informe

Un mapa de las autoridades participantes y un único **Glosario de términos clave** siguen a este panorama y sirven a ambas partes. **Parte Uno** es el informe completo del Día 1 y **Parte Dos** el informe completo del Día 2, cada uno con sus propios módulos, ilustraciones y lista de referencias. Algunos conjuntos de datos del módulo de IAJD del Día 1, y parte del material de ImmunoScript y Fiocruz del Día 2, se marcaron como confidenciales o de propiedad exclusiva en las presentaciones originales y se reproducen aquí tal como se presentaron, con permiso de los ponentes; todos los resultados de IAJD son preclínicos.

Autoridades reguladoras participantes en las Américas

Países con asistentes, mostrados con su agencia reguladora nacional



Autoridades representadas

17 autoridades reguladoras nacionales

ANMAT	Argentina
ANVISA	Brasil
ISP	Chile
INVIMA	Colombia
Min. Salud	Costa Rica
CECMED	Cuba
ARCSA	Ecuador
SRS	El Salvador
MSPAS	Guatemala
ARSA	Honduras
COFEPRIS	México
MINSA	Panamá
DINAVISA	Paraguay
DIGEMID	Perú
DIGEMAPS	República Dominicana
MSP	Uruguay
INHRR	Venezuela

Los distintivos indican la agencia reguladora nacional de cada país (sigla).
Distintivos provisionales — pueden sustituirse por los logotipos oficiales.

Fuente: registro de inscripciones (RSVP) del taller de ARN (autoridades participantes). Mapa esquemático simplificado con fines ilustrativos.

Autoridades reguladoras participantes en las Américas, con la agencia reguladora nacional de cada país. Fuente: registro de inscripciones (RSVP) del taller de ARN; los distintivos de las agencias son marcadores provisionales de los logotipos oficiales.

Glosario de términos clave

Un glosario consolidado para ambas partes del informe.

Término	Significado
CEPI	Coalición para las Innovaciones en Preparación ante Epidemias — alianza público-privada fundada en 2017.
ARN	Autoridad reguladora nacional — el organismo que revisa y autoriza los productos médicos de un país.
Reliance	Uso de la evaluación, la decisión o la inspección de otra autoridad para fundamentar la revisión propia.
ARN de referencia	Una autoridad con amplios recursos (p. ej., FDA, EMA, Health Canada, AEMPS), designadas como Autoridades Reguladoras Reconocidas por la OMS (WLA), en cuyas decisiones otras pueden apoyarse.
EUA / EUL	Autorización de uso de emergencia (nacional) / Inclusión en la lista de uso de emergencia de la OMS — uso previo a la licencia plena.
CRP	Procedimiento de Registro Colaborativo de la OMS — una vía de reliance para productos PQ/EUL.
ARNr de OPS	Red regional de autoridades reguladoras nacionales de OPS para el trabajo compartido.
FR de OPS	Fondo Rotatorio de OPS — un mecanismo regional de compra mancomunada de vacunas.
Vía de variación	Un procedimiento de cambio simplificado (p. ej., una actualización de cepa) en lugar de un expediente nuevo.
Farmacovigilancia	Seguimiento continuo de la seguridad de un producto en el mundo real tras la autorización.
IVT	Transcripción in vitro — la reacción enzimática libre de células que produce ARNm a partir de una plantilla de ADN.
ORF / UTR	Marco abierto de lectura (la región codificante del antígeno) / regiones no traducidas (5' y 3').
LNP	Nanopartícula lipídica — el vehículo de entrega que encapsula el ARNm.
IAJD	Dendrímeros anfifílicos ionizables de Janus, una molécula de entrega de ARNm de un solo componente (Día 1, Módulo 3).
ARNm / saARN / circARN	ARN mensajero / autoamplificante / circular — formatos de una misma plataforma de ARN en diversificación.
CQA / CPP	Atributo crítico de calidad / parámetro crítico del proceso (p. ej., eficiencia de encapsulación; cizalla de mezclado).

Término	Significado
PDI / EE%	Índice de polidispersión (uniformidad de tamaño) / eficiencia de encapsulación (fracción de ARNm encapsulado).
DLS / NTA	Dispersión dinámica de luz / análisis de seguimiento de nanopartículas — tamaño, distribución y potencial zeta de las LNP.
Potencial zeta	La carga eléctrica superficial neta de las nanopartículas lipídicas (LNP) que transportan el ARNm — un atributo de calidad controlado.
Electroforesis capilar	Un ensayo para la integridad del ARN, el tamaño de fragmentos y el porcentaje de transcrito intacto.
IP-RP-HPLC	HPLC de fase reversa con par iónico — junto con espectrometría de masas, detecta ARN bicatenario (dsARN), ADN residual y aductos ARN-lípido.
Control de ARNasa	Medidas para mantener el entorno libre de enzimas que degradan el ARN — el principio organizador de una instalación de ARN.
IVIS	Sistema de imagen in vivo — mide la expresión de luciferasa y la biodistribución en animales.
GMP	Buenas prácticas de manufactura — el estándar de calidad que se inspecciona en los sitios de fabricación.
Form 483 / EIR	Observaciones del inspector de la FDA / el Informe de Inspección del Establecimiento — observaciones, no es un veredicto GMP definitivo.
VAI	«Voluntary Action Indicated» (acción voluntaria indicada) — una clasificación de inspección de la FDA para hallazgos menores, no críticos.
CAPA	Acción correctiva y preventiva — el plan que un sitio asume tras los hallazgos de una inspección.
PIC/S	Esquema de Cooperación en Inspección Farmacéutica — cooperación internacional en inspecciones GMP.
OMCL	Laboratorio Oficial de Control de Medicamentos — realiza ensayos independientes del producto / liberación de lotes.
TRS 1039	Serie de Informes Técnicos de la OMS n.º 1039, Anexo 3 (2022) — consideraciones regulatorias para vacunas de ARNm.
PTMF / vPTMF	Expediente Maestro de Tecnología de Plataforma (veterinario) — un enfoque de certificación para los datos de plataforma.
TRL	Nivel de madurez tecnológica (1–9) — una escala desde el descubrimiento hasta la preparación clínica.
Termoestabilidad	La capacidad de almacenar una vacuna a 2–8 °C (o más) en lugar de una cadena ultrafría.
RAG / TTX	Grupo Asesor Regulatorio de CEPI / ejercicio de simulación (tabletop) para poner a prueba la preparación.

Término	Significado
RWE	Evidencia del mundo real utilizada para respaldar la evaluación de beneficio-riesgo.
DCGI / AEMPS / ANVISA / COFEPRIS	Autoridades nacionales de medicamentos de India / España / Brasil / México.

Sesión 1 — Informe del Taller

Un taller liderado por CEPI para reguladores de las autoridades reguladoras nacionales (ARN) de las Américas. Día 1 de un taller de dos días, realizado en línea el 28 de julio de 2026 · dos horas · cinco módulos. Se brindó interpretación simultánea en inglés, español y portugués.

Cómo usar este informe. Este informe consolida todas las presentaciones de la Sesión 1 en un único documento de referencia. Sigue el orden del día: una orientación sobre CEPI y el contexto regional, la base técnica de las vacunas de ARN, un enfoque especial en una novedosa plataforma de entrega de un solo componente, y las consideraciones regulatorias que enmarcan cómo las ARN revisan estos productos. Al final se incluyen un glosario y una lista de referencias.

Sesión 1 — Agenda de un vistazo

La Sesión 1 sienta las bases técnicas y regulatorias del taller. Está dirigida a los revisores de las ARN y es, en general, cerrada a reguladores, con un pequeño número de participantes académicos y de la industria que aportan contexto; los ponentes usan encuestas en vivo para captar la posición de cada agencia. Los cinco módulos son:

Hora	Módulo	Ponente
10:00–10:15 (15 min)	Apertura y contexto	April Hernandez (CEPI)
10:15–10:45 (30 min)	Introducción a las vacunas de ARN	Hassan Askary (CEPI)
10:45–11:15 (30 min)	Nuevos horizontes en la tecnología de ARN: novedosa plataforma de entrega IAJD de un solo componente para vacunas y terapias de ARNm	Elena N. Atochina-Vasserman, M.D., Ph.D. (Penn Institute for RNA Innovation, University of Pennsylvania)
11:15–11:50 (35 min)	Consideraciones regulatorias	April Hernandez (CEPI)
11:50–12:00 (10 min)	Cierre, discusión y enlace con la Sesión 2	April Hernandez (CEPI)

Objetivos de aprendizaje

Al finalizar ambas sesiones, los participantes deberían ser capaces de:

- 1. Describir la base técnica de las vacunas de ARN — la molécula, la transcripción in vitro (IVT) y por qué la plataforma es más sencilla que la fabricación convencional.
- 2. Analizar la pregunta sobre la plataforma — ¿es el ARN, la LNP o ambos? — y sus consecuencias para la designación de plataforma, los datos compartidos vs. específicos del producto y la gestión de cambios.
- 3. Aplicar el TRS 1039 de la OMS y la guía borrador de la EMA, y reconocer cómo se extienden a (y se quedan cortos para) el ARN autoamplificante y otros productos basados en ARN.

- **4.** Analizar las consideraciones regulatorias para desarrollar una vacuna de ARN durante una emergencia de salud pública.
- **5.** Identificar cómo pueden aprovecharse los recursos regionales y dónde persisten las brechas de capacidad.
- **6.** Comprender las consideraciones de GMP e inspección específicas del producto para las instalaciones de ARN.

Módulo 1 — Apertura y contexto

Ponente: April Hernandez, Asuntos Regulatorios de CEPI (Américas)

Este módulo prepara el terreno: quién es CEPI, por qué los sistemas regulatorios están en el centro de su misión y cómo el taller se conecta con las prioridades de los financiadores y reguladores de la región de América Latina y el Caribe (ALC).

El equipo de Asuntos Regulatorios de CEPI. April Hernandez abrió la sesión y dirigió los Módulos 1, 4 y el cierre. Presentó al equipo ampliado: Danielle Craig (líder de Asuntos Regulatorios para las Américas), Gina Antaki, José Luis Di Fabio (consultor de Asuntos Regulatorios) y Syed Hassan Askary (líder de Asuntos Regulatorios), quien dictó el Módulo 2.

¿Qué es CEPI?

La Coalición para las Innovaciones en Preparación ante Epidemias (CEPI) se fundó en 2017 en Davos como una alianza mundial público-privada entre instituciones públicas, privadas, filantrópicas y de la sociedad civil, con operaciones en Oslo, Londres y Washington, D. C.

- **Visión** — un mundo en el que las epidemias y pandemias ya no sean una amenaza para la humanidad.
- **Misión** — acelerar el desarrollo de vacunas y otras contramedidas biológicas frente a las amenazas epidémicas y pandémicas para que sean accesibles a todas las personas que las necesiten.
- **Mandato** — la preparación ante epidemias y la Misión de los 100 Días.

Un punto central para los reguladores: CEPI trabaja con financiadores, la academia, la industria, la OMS, los reguladores y los gobiernos nacionales —no en paralelo a ellos— porque el acceso rápido solo es posible cuando esos sistemas avanzan juntos.

La Misión de los 100 Días

La idea organizadora de CEPI 3.0 es comprimir los plazos de las vacunas a unos 100 días. Los brotes recientes sugieren que esto es alcanzable, y no meramente aspiracional, cuando cuatro capacidades avanzan juntas. Cada una es un sistema y no un producto único, y es su progreso conjunto lo que comprime el plazo:

- Detección e inicio temprano
- Desarrollo acelerado de vacunas
- Capacidades de suministro resilientes
- Preparación regulatoria y de políticas

Impacto: salvar vidas rápidamente, reducir el riesgo, minimizar la disrupción y hacer accesible la innovación.



Figura 1. La Misión de los 100 Días — cuatro capacidades que deben avanzar juntas para comprimir los plazos de las vacunas.

Las colaboraciones de confianza posibilitan la aceleración

La velocidad proviene de colaboraciones de confianza, no de proezas individuales. CEPI trabaja en dos vías:

- **Innovaciones incrementales** — documentación pre-revisada, lecciones aprendidas registradas y uso de la nube en las revisiones, que eliminan fricción de la respuesta actual.
- **Innovaciones que cambian el paradigma** — uso máximo de los datos de plataforma, un marco para los correlatos inmunitarios de protección y una evaluación de beneficio-riesgo más temprana respaldada por evidencia del mundo real (RWE).

Por debajo opera una red regulatoria mundial activa —sostenida a través del Grupo Asesor Regulatorio (RAG), reuniones de equipos por enfermedad (p. ej., chikungunya, MERS, fiebre del Valle del Rift), tableros de preparación regulatoria y ejercicios de simulación (TTX), y talleres regionales de innovación regulatoria en las Américas, EMEA y Asia. En la región específicamente, CEPI ya ha realizado ejercicios de simulación de preparación regulatoria en Chile, Argentina, Brasil, Colombia, Honduras, El Salvador y Guatemala. Para las autoridades de ALC, el mensaje es que se están sumando a una conversación mundial en curso, y no entrando en un espacio vacío.

El Hub de ARNm de OPS/la OMS en las Américas

El programa de transferencia de tecnología de ARNm de la OMS siembra capacidad de fabricación local en regiones de ingresos bajos y medianos, y América Latina alberga un hub designado que construye conocimiento integral de ARN. Para las ARN, esto desplaza la pregunta central de importar un producto terminado a supervisar el desarrollo y la fabricación local— introduciendo la distinción entre país fabricante y país importador que se repite a lo largo del taller.

- **Transferencia de tecnología** — los procesos compartidos y la capacitación aceleran la preparación regional.
- **Resiliencia local** — menor dependencia del suministro externo durante las emergencias.
- **Demanda regulatoria** — la producción local implica que las ARN locales deben revisar el CMC y las GMP del ARN.

Panorama de desarrolladores regionales de ARN

Varios desarrolladores están avanzando programas de ARN en la región (de norte a sur):

- **Vaxthera** — Rionegro, Colombia; un desarrollador de vacunas del Grupo SURA.

- **Bio-Manguinhos / Fiocruz** — Río de Janeiro, Brasil; un hub de transferencia de tecnología de ARNm de la OMS.
- **Instituto Butantan / Replicate** — São Paulo, Brasil; un programa de ARN autoamplificante (saARN) contra la rabia que plantea una pregunta de clasificación abordada más adelante.
- **Sinergium Biotech** — Garín, Argentina; un socio de fabricación de ARNm.

Un hilo recurrente

Una pregunta se plantea repetidamente en ambas sesiones: ***«¿Tiene su ARN los recursos y la experiencia para evaluar una vacuna de ARN en una emergencia de salud pública?»***

El reliance se presenta como el puente entre los roles de país fabricante y país importador — un tema desarrollado en el Módulo 4 y de nuevo en la Sesión 2, con encuestas en vivo utilizadas en todo momento para captar la posición de cada agencia.

Módulo 2 — Introducción a las vacunas de ARN

Ponente: Hassan Askary, Asuntos Regulatorios de CEPI (Jefe de CMC)

El módulo técnico central, que cubre la modalidad de principio a fin: la molécula y su fabricación, el vehículo de entrega, las distintas formas de ARN, en qué se diferencia el ARN de otras plataformas y la pregunta sobre la plataforma.

¿Qué es una vacuna de ARN?

La idea central es entregar instrucciones genéticas para un antígeno y dejar que las propias células del receptor produzcan la proteína, desencadenando una respuesta inmunitaria protectora. En otras palabras, la vacuna lleva un mensaje, no el antígeno en sí.

- **Fabricación libre de células** — producida enzimáticamente por transcripción in vitro (IVT), no cultivada en células, a diferencia de la mayoría de los productos biológicos.
- **Independiente de la secuencia** — cambie la secuencia codificante, conserve el proceso; esta es la base de la idea de plataforma.
- **Necesita un vehículo de entrega** — el ARN es frágil, por lo que se formula en nanopartículas lipídicas (LNP) para su estabilidad y captación celular.

La molécula y su fabricación

Un constructo de ARN mensajero se compone de una arquitectura no codificante estandarizada — el cap 5', las regiones no traducidas (UTR) 5' y 3' y la cola poli(A) — que rodea el marco abierto de lectura (ORF) que codifica el antígeno. Se produce por IVT: una reacción enzimática libre de células que transcribe ARN a partir de una plantilla de ADN, seguida de capping y purificación. Como el ARN en sí no requiere cultivo celular, bancos celulares ni pasos de eliminación viral, el proceso es comparativamente definido y compacto.



Figura 2. El constructo de ARNm: solo la secuencia codificante (ORF) cambia entre productos, mientras que la arquitectura no codificante permanece fija.

El vehículo de entrega: la nanopartícula lipídica (LNP)

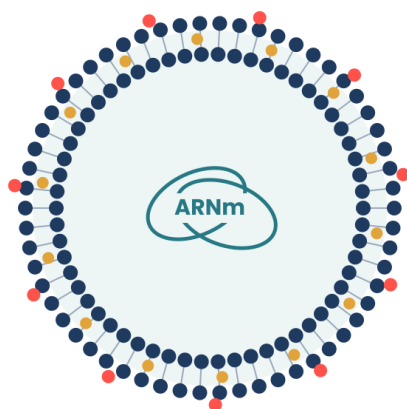
La LNP convencional utiliza cuatro lípidos, cada uno con una función:

- **Lípido ionizable** — se une al ARNm e impulsa el escape del endosoma hacia el citosol.
- **Fosfolípido auxiliar y colesterol** — dan estructura y estabilidad a la partícula.
- **Lípido-PEG** — recubre la superficie y controla el tamaño de la partícula y su circulación.

El ARNm es la sustancia activa y los lípidos son excipientes, pero la LNP determina la captación, la potencia y la seguridad. El tamaño, el índice de polidispersión (PDI), la eficiencia de encapsulación (EE%) y el potencial zeta son atributos críticos de calidad (CQA) controlados.

LA NANOPARTÍCULA LIPÍDICA (LNP) DE CUATRO COMPONENTES

Cuatro lípidos, una tarea: proteger el ARNm y llevarlo al interior de la célula



Componentes

- Lípido ionizable**
se une al ARNm; impulsa el escape del endosoma hacia el citosol
- Fosfolípido auxiliar**
da estructura a la partícula
- Colesterol**
aporta estabilidad y rigidez a la envoltura
- Lípido-PEG**
protege la superficie; controla el tamaño y la circulación
- ARNm (sustancia activa)**
el mensaje codificado; todo lo demás es excipiente

Figura 3. Esquema de una LNP de cuatro componentes que encapsula ARNm, con la función de cada lípido.

Por qué la modalidad se adapta más rápido que las vacunas convencionales

La química permanece fija; solo cambia la secuencia. Una vez que un proceso está establecido y validado, un nuevo antígeno puede ponerse en marcha en semanas en lugar de los meses típicos de las plataformas convencionales basadas en células. Factores que contribuyen:

- **Química definida y libre de células** — sin campañas de cultivo celular, bancos de células o virus, ni eliminación viral para el ARN en sí.
- **Huella física pequeña** — un equipamiento compacto, más fácil de desplegar y transferir.
- **Actualizaciones rápidas de cepa** — un intercambio de secuencia sin rediseñar todo el proceso.
- **Aprovechamiento de la plataforma** — el conocimiento previo respalda una revisión más rápida del siguiente producto.

Advertencia para los revisores: la modalidad es «más sencilla en aspectos importantes», pero el ARN conserva una complejidad genuina — la LNP, la cadena de frío y las impurezas novedosas. La ventaja de velocidad es real, pero no es toda la historia.

Una modalidad, varias formas de ARN

El repertorio del ARN se está diversificando más allá del ARNm convencional para incluir ARN autoamplificante (saARN), ARN transamplificante (taARN) y ARN circular (circARN), entre otros. Los reguladores enmarcan cada vez más las guías en torno a productos «basados en ARN» y no solo en ARNm. El ARN autoamplificante es un foco particular: codifica una replicasa viral que amplifica el mensaje dentro de la célula, lo que podría permitir dosis más bajas — pero no puede formar partículas infecciosas.

En qué se diferencia el ARN de otras modalidades de vacunas

Plataforma comparadora	En qué se diferencian las vacunas de ARN
Basadas en proteínas (subunidad, conjugadas)	No se cultiva ni purifica proteína — las células del receptor producen el antígeno; perfil de impurezas y caracterización diferente.

Plataforma comparadora	En qué se diferencian las vacunas de ARN
Virus entero inactivado (p. ej., CoronaVac)	Sin cultivo ni inactivación de virus, y sin mezcla de antígenos de patógeno entero — una única secuencia definida.
Vivas atenuadas	Sin patógeno replicante; el saARN amplifica solo el mensaje y no puede formar partículas infecciosas.
Vector viral	Sin cápside/vector viral; la entrega por LNP evita la inmunidad antivector, lo que facilita la re-dosificación y las actualizaciones.
Partícula similar a virus (VPH, HepB)	Sin antígeno de partícula autoensamblante; el antígeno se expresa transitoriamente in vivo.
Polisacárido / conjugada	No es un producto de conjugación química; el antígeno proteico proviene de una secuencia codificada, no de un portador.
Vacuna de ADN (el pariente de ácido nucleico más cercano)	Actúa en el citoplasma — sin entrada al núcleo ni preocupación por integración genómica, y sin necesidad de transcripción por promotor dentro de la célula.

Definir «plataforma»

CEPI distingue varios términos relacionados que los reguladores suelen confundir:

- **Modalidad** — la estructura de la sustancia activa de un producto (p. ej., ARN).
- **Plataforma común** — el tipo particular de vehículo del antígeno dentro de una modalidad (p. ej., ARNm, saARN).
- **Plataforma regulatoria** — un proceso específico y bien definido que fabrica productos con especificaciones uniformes y características altamente predecibles, generalmente propio del proceso de fabricación de un único desarrollador.
- **Tecnologías de plataforma** — métodos independientes del antígeno usados en varios productos, hasta operaciones unitarias individuales como la IVT o la cromatografía.

La FDA enmarca un concepto relacionado — la Designación de Tecnología de Plataforma — en torno a elementos de fabricación comunes compartidos entre productos.

¿Puede el ARN funcionar como una verdadera tecnología de plataforma?

La base científica es que la química no cambia cuando cambia el antígeno — solo cambia la secuencia codificante. La plataforma comprende una arquitectura no codificante estandarizada (UTR 5'/3', cap, poli(A)), un proceso de IVT estandarizado y una arquitectura de LNP conservada (lípidos ionizables : colesterol : DSPC : lípido-PEG). La variabilidad principal reside en el ORF, con efectos derivados en la longitud del constructo, la composición de codones y la estructura secundaria. El uso por parte de Moderna de la misma plataforma de fabricación en sus vacunas contra la COVID-19, el VRS y la influenza se citó como evidencia de que el ARN puede funcionar como una verdadera tecnología de plataforma, y la flexibilidad regulatoria se demostró además en las actualizaciones frente a variantes del SARS-CoV-2; la pregunta abierta es hasta dónde se generaliza.

La pregunta sobre la plataforma

¿Qué es exactamente «la plataforma» — el ARN, la LNP o ambos? Este límite determina el alcance de la designación de plataforma, qué datos se comparten frente a los específicos del producto y cómo se gestionan los cambios. Se planteó a los participantes como una encuesta en vivo:

- **A — El componente de ARN:** el proceso de IVT y la estructura del ARN.
- **B — El componente de LNP:** la composición lipídica y la encapsulación.
- **C — Ambos:** el producto farmacéutico integrado ARN + LNP.

LA PREGUNTA DE LA PLATAFORMA

¿Qué es exactamente «la plataforma»? La respuesta define el alcance de la designación, el intercambio de datos y la gestión de cambios.



Figura 4. La pregunta sobre la plataforma: dónde se traza el límite regulatorio — ARN, LNP o el producto integrado.

Lo que dijeron los participantes

En la encuesta en vivo, casi todos los participantes eligieron la opción C — que el ARN y la LNP en conjunto constituyen la plataforma. El ponente planteó entonces la pregunta más difícil: si se cambia la LNP, ¿sigue siendo la misma plataforma? El proceso de fabricación puede no cambiar, pero las opiniones divergen — la FDA y otras sostienen que cambiar el sistema de entrega exige repetir las pruebas de seguridad, aun cuando la tecnología de plataforma subyacente no cambie. Según la experiencia del ponente, conservar la misma LNP usada en las vacunas contra la COVID-19 evita repetir los estudios de toxicología, mientras que un cambio de LNP desencadena una nueva evaluación clínica de seguridad. Este es el aspecto práctico detrás de la pregunta sobre los límites, y se retoma en la Sesión 2.

Perspectivas regulatorias mundiales sobre las tecnologías de plataforma de ARNm

Situación a julio de 2026:

Agencia / Organismo	Posición o guía clave	Relevancia para el enfoque de plataforma
FDA de EE. UU. (borrador, mayo de 2024)	Programa de Designación de Tecnología de Plataforma, que implementa la §506K de la Ley FD&C (Ley PREVENT Pandemics)	Define una plataforma como elementos de fabricación comunes entre productos; permite aprovechar el conocimiento previo de CMC. En prueba en la práctica.
EMA — humana (guía borrador, mar. 2025; consulta cerrada sep. 2025)	Guía sobre los aspectos de calidad de las vacunas de ARNm (EMA/CHMP/BWP/82416/2025)	Primer texto de la UE con una sección dedicada a la tecnología de plataforma / conocimiento previo para ARNm; también cubre cambios de cepa, vacunas bi-/multivalentes y saARN. Adopción pendiente.

Agencia / Organismo	Posición o guía clave	Relevancia para el enfoque de plataforma
EMA — veterinaria (vPTMF, 2022; asesoría procedimental Rev.1, nov. 2025)	Guía vPTMF + asesoría procedimental para la certificación vPTMF	La única vía de certificación PTMF actualmente en vigor (veterinaria). Un modelo de referencia operativo para un PTMF humano propuesto.
Ph. Eur. / EDQM (adoptado nov. 2024; publicado jul. 2025)	Capítulos generales 5.36 (vacunas de ARNm), 5.39 (sustancias de ARNm), 5.40 (plantillas de ADN para ARNm)	Primeros estándares de calidad armonizados para la plataforma de ARNm y sus materiales de partida; una línea de base analítica común para reguladores y laboratorios de control.
OMS ECBS — TRS n.º 1039, Anexo 3 (2022)	Consideraciones regulatorias para la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas de ARNm	Establece los principios de control de calidad del ARNm y reconoce elementos comunes de plataforma; la base para la evaluación PQ/EUL de la OMS y el reliance.
Reforma de la legislación farmacéutica de la UE (textos de compromiso mar. 2026; aplicación ~2028)	Nuevo Reglamento y Directiva que reemplazan la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) 726/2004	Aún no se define una vía formal de autorización de plataforma de la UE para medicamentos humanos — la brecha estructural que el marco PTMF busca cerrar.

Módulo 3 — Nuevos horizontes en la tecnología de ARN

Novedosa plataforma de entrega IAJD de un solo componente para vacunas y terapias de ARNm

Ponente: Elena N. Atochina-Vasserman, M.D., Ph.D. — Penn Institute for RNA Innovation, University of Pennsylvania, presentando el trabajo del laboratorio de Drew Weissman (Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2023 por las modificaciones de nucleósidos que hicieron posibles las vacunas de ARNm)

Este enfoque científico presenta una tecnología de entrega emergente que los reguladores podrían encontrar en futuros expedientes ilustra por qué la pregunta «¿qué es la plataforma?» es más que académica.

Por qué la entrega es el cuello de botella

La COVID-19 fue un hito para las vacunas de ARNm — la primera implementación mundial exitosa de la tecnología, que demostró seguridad, eficacia y desarrollo rápido (las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna se diseñaron, probaron y autorizaron para uso de emergencia en el plazo de un año, frente a los años que toman las vacunas tradicionales). Un desafío importante que persiste es el sistema de entrega. Las LNP de cuatro componentes son los vehículos más avanzados hasta la fecha, pero las vacunas de ARNm-LNP aún enfrentan retos de estabilidad, eficacia, durabilidad y efectos secundarios.

LNP de cuatro componentes frente a IAJD de un solo componente

Los dendrímeros anfifílicos ionizables de Janus (IAJD) son una alternativa de una sola molécula a la LNP de cuatro lípidos. El contraste:

LNP de cuatro componentes	IAJD de un solo componente
Cuatro componentes (lípidos ionizable, lípidos auxiliares, colesterol, PEG anclado a lípidos)	Un solo componente
Requiere mezclado microfluídico (caótico)	Mezclado simple en vórtex
Contiene PEG (asociado a reacciones adversas)	Sin PEG
Almacenamiento a -80°C	Estable a $+4^{\circ}\text{C}$ durante más de 6 meses; alta eficiencia de encapsulación
15–19 pasos de síntesis	5–7 pasos de síntesis
Mayor costo, producción más lenta	Menor costo, producción rápida

LNP DE CUATRO COMPONENTES vs IAJD DE UN COMPONENTE

Un vehículo de una sola molécula con un perfil de fabricación y almacenamiento más simple



Figura 5. LNP de cuatro componentes frente a IAJD de un solo componente — se contrastan composición, mezclado, almacenamiento y síntesis.

Aplicaciones preclínicas

Tras el cribado y la optimización mediante un sistema de imagen in vivo (IVIS), los IAJD de un solo componente se están explorando en dos ramas: inmunización (vacunas) y entrega específica de tejido (terapias).

Prueba de concepto en vacunas — ARNm de VP1 de norovirus-IAJD97

Un IAJD («IAJD97») formulado con ARNm de norovirus sirvió como prueba de concepto. Características de partícula reportadas: tamaño ~195 nm, PDI ~0,13, eficiencia de encapsulación ~96,7 %, pKa ~8,22 y potencial zeta ~23 mV — comparables a los referentes de LNP de Moderna y Pfizer-BioNTech. Fundamentalmente, mientras que las LNP convencionales se distribuyen principalmente al hígado, la biodistribución por IVIS de una formulación de ARNm-luciferasa IAJD97 (4 h tras la inyección IV) mostró expresión concentrada en el bazo y los ganglios linfáticos, con menor señal en pulmón, hígado y corazón. Se cree que esta entrega preferencial al tejido linfoide favorece la eficacia de la vacuna.

- **Seguridad** — incluso en dosis de hasta 30 µg (unas 30× la dosis de vacunación de ~1 µg), el único hallazgo fue una leve depleción de linfocitos en el bazo; no hubo patología orgánica ni aumento significativo de IL-6, AST o ALT frente a animales no tratados — es decir, sin anomalía estructural ni inflamación sistémica.
- **Inmunidad humoral** — un esquema de cebado/refuerzo (días 0 y 28, IV o IM) generó títulos potentes de anticuerpos neutralizantes al día 60, comparables a un referente de LNP SM102 — y se observaron resultados comparables para inmunógenos de norovirus, influenza y VIH, lo que confirma que la plataforma es independiente del inmunógeno.
- **Inmunidad celular** — fuertes respuestas de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ específicos de antígeno (IFN-γ, IL-2, TNF-α) y aumento de linfocitos T foliculares auxiliares (Tfh) y linfocitos B del centro germinal (GCB).
- **Estabilidad** — la formulación de ARNm-luciferasa IAJD se mantuvo robusta durante ~16–20 semanas a +4 °C (un refrigerador estándar), permaneció detectable hasta las 40 semanas a +4 °C y se conservó

~8 semanas a temperatura ambiente — una ventaja importante frente al requisito de -80 °C de las LNP convencionales.

Optimización de la formulación con estabilizantes

El IAJD97 se combinó con bajos niveles de estabilizantes (S1–S5, ~0,1–0,5 mol%), se mezcló microfluídicamente y se dializó de acetato (pH 4,0) a PBS (pH 7,4). La estabilidad de las formulaciones almacenadas se siguió hasta las 20 semanas a +4 °C y a temperatura ambiente, midiéndose por la señal de luciferasa en bazo y ganglios linfáticos.

Más allá del norovirus — influenza y VIH

Como prueba de principio más amplia (1 µg/ratón, IM), las vacunas formuladas con IAJD contra influenza (PR8) y la envoltura del VIH (11MUTB) generaron respuestas neutralizantes y fuertes respuestas de linfocitos T específicos de antígeno, en general comparables a un referente de LNP SM102. (Estos datos se marcaron como confidenciales en la presentación.)

Entrega terapéutica específica de tejido al pulmón

La plataforma puede ajustarse para el direccionamiento a órganos. Anatómicamente, la vía aérea humana se ramifica ~23 veces desde la tráquea hasta los sacos alveolares; las primeras ~16 generaciones son vías conductoras y las últimas ~7 son la zona respiratoria (de intercambio gaseoso) — lo que crea una necesidad clínica de dirigirse a regiones específicas de la vía aérea.

- **Direccionamiento al pulmón inferior (IAJD34)** — una formulación IV de ARNm-luciferasa IAJD34 entregó ARNm específicamente a las regiones inferiores del pulmón, con expresión concentrada en el tejido pulmonar por encima de corazón, hígado y bazo (Meshanni et al., Nature Communications, 2025).
- **Lesión pulmonar aguda (ARNm de TGF-β-IAJD34)** — en un modelo de lesión inducida por bleomicina, el ARNm de TGF-β-IAJD34 redujo los marcadores de lesión e inflamación en el lavado broncoalveolar (proteína total, porcentaje de neutrófilos, IL-6 e IP-10) frente a controles de IAJD vacío.
- **Direccionamiento a la vía aérea superior (IAJD97pII, intranasal)** — la entrega intranasal alcanzó su máximo a ~24 h y produjo una tinción significativa en células epiteliales cilíndricas ciliadas nasales y en células epiteliales broncoalveolares pulmonares, lo que indica una amplia entrega de ARNm al epitelio nasal y de la vía aérea superior.
- **Vacuna intranasal contra la influenza H5N1** — una vacuna intranasal de ARNm-IAJD contra H5N1 produjo respuestas neutralizantes sistémicas comparables a la entrega intramuscular y generó IgG sérica, con mucha menos inflamación pulmonar en la histología que un comparador de ARNm-LNP — las LNP convencionales de cuatro componentes causaron inflamación pulmonar grave al administrarse por vía intranasal, atribuida a la interferencia con el surfactante pulmonar. El estudio está en curso, con muestras de lavado broncoalveolar por analizar para IgG e IgA.

Discusión. April Hernandez señaló que CEPI está evaluando activamente las vacunas mucosas y considera de gran interés este trabajo intranasal/mucoso.

Cuál es el mensaje a llevar

El IAJD97 de un solo componente, formulado con ARNm que codifican inmunógenos para norovirus, influenza y VIH, sirve como prueba de concepto de una plataforma novedosa y eficiente para la entrega de vacunas — con un perfil de fabricación (menos pasos de síntesis, sin PEG, estable en refrigerador, mezclado

en vórtex) que podría aliviar las limitaciones de producción y de cadena de frío si avanza clínicamente. Todos los datos hasta la fecha son preclínicos (modelos murinos), con estudios en curso.

Referencias clave: Ona N. et al., ... Atochina-Vasserman EN (2026), *Science Advances*; Meshanni M. et al., ... Atochina-Vasserman EN, *Nature Communications* 16:1806 (2025).

Módulo 4 — Consideraciones regulatorias

Ponente: April Hernandez, Asuntos Regulatorios de CEPI (Américas)

Tres temas vinculados que enmarcan cómo las ARN se preparan para revisar las vacunas de ARN: la capacidad de revisión en emergencias, la clasificación del producto y los roles de país fabricante vs. país importador.

Tema 1 — Capacidad de revisión en emergencias de la NRA

Una autoevaluación estructurada permite a una ARN valorar su preparación para revisar — y para inspeccionar, o apoyarse en la inspección de — vacunas de ARN a ritmo de emergencia, e identificar dónde se necesita inversión. Se distribuyó a cada agencia participante una herramienta de autoevaluación complementaria (en inglés y español) para uso interno, de modo que cada una pueda convertir este marco en una lista accionable de brechas y necesidades de capacitación. El producto es deliberadamente accionable y no una crítica: para cada uno de los seis dominios, la ARN se autoevalúa, identifica sus principales brechas y se compromete con una acción concreta de remediación. El patrón es Puntuación → Brecha → Remediación.



Figura 6. Los seis dominios de la preparación para la revisión en emergencias de las ARN, cada uno abordado como Puntuación → Brecha → Remediación.

Dominio 1 — Experiencia científica

- **Cómo se ve lo bueno:** Al menos un revisor por área funcional (CMC, no clínica, clínica) que haya revisado activamente un producto de ARN o completado una capacitación estructurada. Las competencias incluyen la identidad de secuencia del ARN, la analítica de capping y poli(A), la caracterización de LNP (DLS/NTA, encapsulación), la inmunología de la expresión endógena y la evaluación de biodistribución/shedding (diseminación).
- **Brechas comunes:** Puntos únicos de experiencia, limitada la planificación de sucesión, pocos revisores con experiencia activa en LNP.
- **Opciones de remediación:** Capacitación estructurada (OMS, ICDRA, con apoyo de CEPI), pasantías en ARN de referencia, revisión conjunta con socios regionales, ejercicios de simulación.

Dominio 2 — Infraestructura analítica

- **Cómo se ve lo bueno:** Elija un modelo y conózcalo: ensayos internos, laboratorios designados de terceros/estilo OMCL, o solo supervisión (reliance en los datos de liberación del fabricante o de la ARN de referencia). Métodos a los que acceder: identidad (RT-PCR/secuenciación), integridad

(electroforesis capilar), capping (LC-MS), ADN residual (qPCR), tamaño de LNP (DLS/NTA), encapsulación (RiboGreen), potencia (ensayo de expresión basado en células).

- **Brechas comunes:** El LC-MS y los ensayos de potencia basados en células son las capacidades que faltan con mayor frecuencia.
- **Opciones de remediación:** Laboratorios regionales estilo OMCL, reliance en la liberación de la ARN de referencia, acuerdos formales con laboratorios académicos, participación en el EQAS de la OMS.

Dominio 3 — Autoridad legal y regulatoria

- **Cómo se ve lo bueno:** Una base legal clara para la autorización de emergencia, autoridad explícita para aceptar el reliance y las decisiones de ARN de referencia, facultades definidas de liberación de lotes y mandatos de farmacovigilancia que resistan el ritmo de emergencia (equivalentes a EUA/EUL, mecanismos de reliance y de Procedimiento de Registro Colaborativo, aprobaciones condicionales/por tiempo limitado).
- **Brechas comunes:** Ambigüedad legal sobre qué puede aceptarse de autoridades de referencia; vías de emergencia que requieren cambios legislativos; autoridad de farmacovigilancia que va por detrás del despliegue.
- **Opciones de remediación:** Regulaciones provisionales o guías de emergencia; acuerdos formales de reliance (CRP de la OMS); memorandos de entendimiento (MOU) permanentes con ARN de referencia; autoridad delegada documentada. El estado final preferido es una base legal independiente de la enfermedad para la autorización de emergencia (en lugar de guías provisionales específicas de la COVID) más, con aprobación del patrocinador, acceso a los informes no redactados de la ARN de referencia.

Dominio 4 — Sistemas operativos

- **Cómo se ve lo bueno:** Capacidad de revisión continua (rolling review) con disparadores y reglas de detención documentados; plazos definidos con rutas de escalamiento; seguimiento de casos que resista la carga; autoridad de decisión delegada que evite cuellos de botella de punto único; aceptación de envíos parciales/continuos de material a revisar.
- **Brechas comunes:** Seguimiento en papel que no puede escalarse; flujos de trabajo de un solo hilo que no pueden trabajarse en paralelo; autoridad de decisión limitada por debajo de la alta dirección; gobernanza poco clara para las decisiones aceleradas.
- **Opciones de remediación:** SOP para revisión continua; sistemas de gestión de casos (plantillas de la OMS o herramientas ligeras); autoridad delegada documentada; gobernanza permanente de respuesta a crisis activada por disparador.

Dominio 5 — Mecanismos de colaboración

- **Cómo se ve lo bueno:** Acuerdos formales de reliance con ARN de referencia, participación activa en foros regionales/mundiales de reguladores, estatus de autoridad reconocida por la OMS cuando corresponda, y canales permanentes de intercambio de información (reliance/CRP tanto en uso rutinario como de emergencia, trabajo compartido del ARNr de OPS, MOU bilaterales, membresía en ICDRA/ICMRA).
- **Brechas comunes:** Colaboración ad hoc en lugar de formalizada; reliance usado solo en emergencias; intercambio de información que se retrasa porque los canales no son permanentes.
- **Opciones de remediación:** Formalizar las relaciones informales en MOU; unirse al CRP de la OMS; participar en la red de ARNr de OPS y en evaluaciones conjuntas; asignar personal de enlace designado por cada ARN de referencia.

Dominio 6 — Preparación para la inspección GMP de ARN

- **Cómo se ve lo bueno:** La ARN puede inspeccionar, o apoyarse de forma creíble en la inspección de, la sustancia farmacéutica de ARN y el producto farmacéutico de LNP frente a criterios GMP específicos de ARN — evaluando el control y la segregación de ARNasa, calificando la encapsulación microfluídica de LNP (mezclado, dimensionamiento de partículas en línea), la cadena ultrafría y el monitoreo de excursiones, y la supervisión de la analítica del ARN.
- **Brechas comunes:** Las listas de verificación convencionales omiten las especificidades de ARN/LNP; pocos inspectores han visto una instalación de ARN; excesiva dependencia de la evaluación documental; reparto poco claro de las tareas de inspección entre ARN.
- **Opciones de remediación:** Ayuda-memoria de inspección específica de ARN; inspecciones conjuntas u observadas con ARN de referencia; participación en PIC/S; capacitación de inspectores (OMS, PIC/S, CEPI); reliance en los informes de inspección de la ARN de referencia.

Tema 2 — Consideraciones sobre la clasificación del producto

La categoría en la que cae un producto determina la vía de revisión, las expectativas del expediente y la inspección involucrada. Una pregunta recurrente de los revisores es si un producto de ARN puede integrarse en el genoma del hospedador y qué riesgo conlleva — una preocupación que pesa especialmente en cómo se clasifica el ARN autoamplificante.

- **Vía de vacuna** — un producto biológico para la prevención de enfermedades infecciosas; típicamente revisado por la división de vacunas con los requisitos estándar para biológicos profilácticos.
- **Vía de terapia avanzada / terapia génica** — un producto que altera o actúa sobre el material genético del hospedador; requiere consideraciones adicionales (biodistribución, persistencia, shedding diseminación), riesgo de inserción) y a menudo una inspección diferente.

La decisión no siempre es obvia: las modalidades novedosas (saARN, taARN, circARN) se sitúan en el límite, y las jurisdicciones han adoptado posturas distintas. La clasificación se propaga por todo — qué regulación y guía aplica, qué comité revisa y qué inspección maneja las GMP.

Caso regional: la vacuna de saARN contra la rabia de Butantan / Replicate

RBI-4000 — una vacuna de ARN autoamplificante contra la rabia del Instituto Butantan (Brasil) con Replicate Bioscience (EE. UU.) — pone la pregunta de clasificación sobre la mesa para las ARN de América Latina. Como el saARN codifica una replicasa viral que amplifica el ARN en la célula, algunas jurisdicciones lo interpretan como una característica de terapia génica mientras que otras lo tratan como una vacuna con consideraciones de modalidad novedosa. Podrían esperarse estudios de biodistribución y shedding más allá de los niveles de una vacuna convencional, y el paquete de CMC incluirá atributos específicos de la replicasa. Para la ANVISA y otras ARN de la región, esta decisión sentará un precedente importante.

Cómo abordar la decisión

- **Mirar al precedente** — cómo las ARN de referencia (FDA, EMA, Health Canada) han clasificado productos de ARN novedosos similares.
- **Considerar el uso previsto y el mecanismo** — la profilaxis frente a enfermedades infecciosas respalda una clasificación de vacuna; la intención terapéutica o un mecanismo que modifica el genoma respalda una clasificación de terapia génica.
- **Involucrarse temprano** — los productos de modalidad novedosa se benefician de una asesoría científica temprana, antes de los estudios pivotaes, para fijar la clasificación y la vía.

- **Documentar el razonamiento** — registrar la justificación, ya que todas las preguntas posteriores hacen referencia a ella.

Tema 3 — Roles de la ARN de país fabricante frente a país importador

Las vías de reliance distribuyen la carga de revisión entre las ARN del país fabricante y del país importador, que asumen responsabilidades diferentes. Los reguladores deberían reconocer qué rol desempeñan para cada producto; el flujo de reliance lleva informes, decisiones y hallazgos de inspección desde el lado fabricante hacia el lado importador.

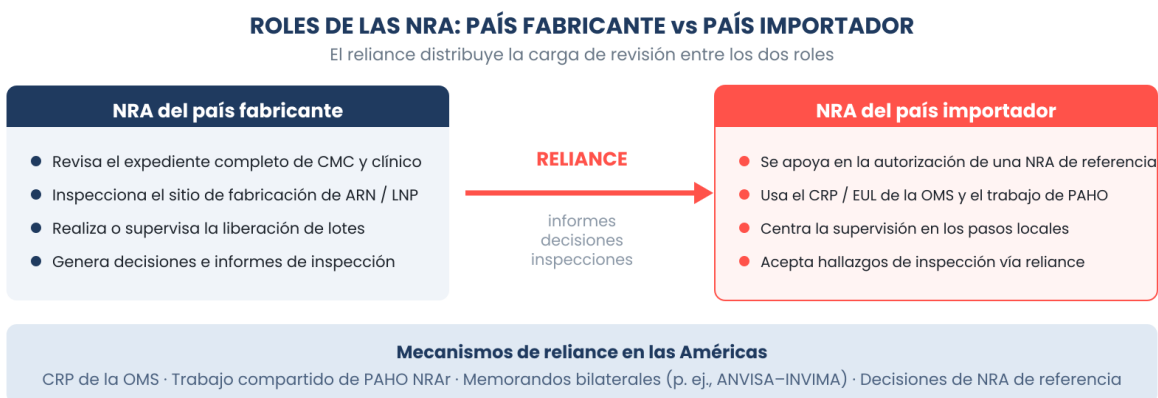


Figura 7. Cómo el reliance distribuye la carga de revisión entre las ARN de país fabricante y de país importador.

- **ARN de país fabricante** — el revisor principal: revisión completa de CMC, no clínica y clínica; inspección GMP local; liberación de lotes para el mercado nacional; y farmacovigilancia nacional. En la región, esto describe a la ANVISA con Fiocruz y Butantan (Brasil), la ANMAT con Sinergium (Argentina) y el INVIMA con Vaxthera (Colombia).
- **ARN de país importador** — se apoya en las evaluaciones del país fabricante y de la ARN de referencia; la inspección GMP puede omitirse bajo reliance. Aun así, conserva los requisitos locales de etiquetado e información al paciente y coordina la farmacovigilancia. Muchos países del Caribe y de Centroamérica se encuentran actualmente en esta posición.

Mecanismos de reliance en las Américas:

- **Procedimiento de Registro Colaborativo (CRP) de la OMS** — un marco de reliance para productos con Inclusión en la Lista de Uso de Emergencia o precalificación de la OMS.
- **Trabajo compartido de las ARNr de OPS** — una red regional que coordina a las autoridades reguladoras nacionales de América Latina y el Caribe.
- **MOU bilaterales** — p. ej., el intercambio de información ANVISA–INVIMA y arreglos similares que respaldan una revisión más rápida.
- **Decisiones de la ARN de referencia** — informes de autorización e inspección de la FDA, la EMA, Health Canada y otras autoridades reconocidas por la OMS que las ARN basadas en reliance pueden usar para acelerar sus propias revisiones.

El momento importa: estos mecanismos deben establecerse antes de una emergencia, no durante ella — incluido un acuerdo previo con los patrocinadores para el acceso a informes no redactados.

La pregunta que enmarca y se repite: «¿Qué debe hacer una ARN de país fabricante frente a una ARN de país importador?» Regresa en la Sesión 2 (Desarrollo en emergencias e inspecciones GMP), en las conclusiones de

cierre y en la propia autoevaluación puntuación-brecha-remediación de cada ARN — porque los dos roles requieren capacidades e inversiones diferentes.

Conclusiones clave

- **Las vacunas de ARN llevan un mensaje, no el antígeno.** Las células del receptor producen la proteína; el ARN es la sustancia activa y la LNP es un conjunto de excipientes que, no obstante, determina la captación, la potencia y la seguridad.
- **La velocidad de la plataforma proviene de un proceso fijo con una secuencia intercambiable — pero la complejidad permanece.** La LNP, la cadena de frío y las impurezas novedosas mantienen a los productos de ARN genuinamente complejos, aun cuando las actualizaciones de cepa sean rápidas.
- **«¿Qué es la plataforma?» es una decisión regulatoria de consecuencias.** ARN, LNP o ambos — la respuesta define el alcance de la designación, qué datos se comparten frente a los específicos del producto y cómo se gestionan los cambios.
- **El campo de la entrega aún está evolucionando.** Los IAJD de un solo componente ilustran que pueden aparecer en futuros expedientes vehículos con perfiles de fabricación, almacenamiento y composición muy distintos — lo que refuerza por qué importan la clasificación y los límites de la plataforma.
- **La preparación para emergencias es medible y mejorable.** El marco de seis dominios convierte la preparación en un plan concreto de Puntuación → Brecha → Remediación que abarca experiencia, analítica, autoridad legal, operaciones, colaboración e inspección.
- **La clasificación se propaga por toda la revisión.** Especialmente para el saARN (p. ej., RBI-4000), la decisión de vacuna frente a terapia génica determina la vía, el expediente y la inspección — así que involúcrese temprano y documente la justificación.
- **El reliance es el puente.** Las ARN de país fabricante y de país importador tienen tareas diferentes; el CRP de la OMS, el las ARNr de OPS, los MOU bilaterales y los informes de la ARN de referencia permiten a las ARN importadoras revisar más rápido sin duplicarlo todo.

Acciones para las ARN participantes

Al finalizar el Día 1, se pidió a cada agencia participante que:

- **Complete la herramienta de autoevaluación** (en inglés o español) en los seis dominios de preparación para hacer aflorar las brechas internas y las necesidades de capacitación.
- **Priorice los dominios** — experiencia científica, infraestructura analítica, autoridad legal/regulatoria, sistemas operativos, mecanismos de colaboración y preparación para la inspección GMP — que más necesiten fortalecerse.
- **Documente el enfoque de clasificación de la agencia** para las modalidades novedosas de ARN, incluido el saARN, y contrástelo con el precedente de la ARN de referencia.
- **Audite los mecanismos de reliance y los MOU existentes** con las ARN de referencia e identifique qué debe formalizarse antes de la próxima emergencia de salud pública.

CEPI, a su vez, reunirá los resultados de estas autoevaluaciones para dar forma a un programa regional de capacitación.

Enlace con la Sesión 2

El Día 1 cerró con una sesión abierta de preguntas y respuestas (no se plantearon preguntas) y un adelanto del Día 2. La Sesión 2 presenta a dos fabricantes de vacunas que comparten sus perspectivas y una presentación de María Teresa Ibarz de OPS. Se apoya en esta base técnica para cubrir el desarrollo de marcos

en una emergencia, los marcos internacionales y la Inclusión en la Lista de Uso de Emergencia (EUL), las guías de ARN/ARNm (TRS 1039 de la OMS y la guía borrador de la EMA), la inspección GMP específica del producto, y las herramientas de CEPI y un camino a seguir — retornando en todo momento a la pregunta de país fabricante frente a país importador y al reliance como hilo conector.

Referencias y recursos seleccionados

- OMS ECBS. *Evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas de ARNm para la prevención de enfermedades infecciosas: consideraciones regulatorias*. TRS n.º 1039, Anexo 3 (2022).
- EMA. Borrador *Guía sobre los aspectos de calidad de las vacunas de ARNm* (EMA/CHMP/BWP/82416/2025), mar. 2025.
- FDA de EE. UU. *Programa de Designación de Tecnología de Plataforma para el Desarrollo de Medicamentos* (borrador, mayo de 2024), que implementa la §506K de la Ley FD&C.
- Ph. Eur. / EDQM. Capítulos generales 5.36, 5.39, 5.40 (adoptados nov. 2024; publicados jul. 2025).
- Ona N. et al., ... Atochina-Vasserman EN (2026). *Science Advances* — estudios de vacunas de ARNm-IAJD contra norovirus, influenza y VIH.
- Meshanni M. et al., ... Atochina-Vasserman EN (2025). *Nature Communications* 16:1806 — entrega de ARNm-IAJD34 dirigida al pulmón y lesión pulmonar aguda.

Elaborado como Informe del Taller a partir de los materiales de la presentación de la Sesión 1 (Día 1) y del resumen de la reunión generado por IA de Zoom del Día 1 — Taller Regulatorio de Vacunas de ARN de CEPI, 28–29 de julio de 2026. Algunos conjuntos de datos referidos en el Módulo 3 se marcaron como confidenciales en la presentación original; todos los resultados de IAJD son preclínicos.

Sesión 2 (Día 2) — Informe del Taller

Día 2 de un taller de dos días, realizado en línea el 29 de julio de 2026 · dos horas · cinco módulos más un cierre · preguntas y respuestas intercaladas (~5 minutos por tema). Se brindó interpretación simultánea en inglés, español y portugués.

Cómo usar este informe. Este informe consolida todas las presentaciones de la Sesión 2 en un único documento de referencia y sigue el orden del día: un repaso de las bases de la Sesión 1, una mirada de la industria a la «revolución» del ARNm y a la economía de las plataformas, el recorrido de fabricación y regulación de un desarrollador regional (Fiocruz – ANVISA), la evidencia de OPS sobre la práctica de autorización en emergencias en las Américas, la inspección GMP específica para ARN, y un camino a seguir de cierre. Al final se incluyen un glosario y una lista de referencias. Es un complemento del informe del Día 1.

Sesión 2 de un vistazo

La Sesión 2 pasa de la ciencia hacia su regulación. Sigue regresando a una pregunta orientadora del Día 1 — ¿es su ARN una autoridad de país fabricante o de país importador, y qué requiere cada rol? Los cinco módulos y el cierre son:

Hora	Módulo	Ponente
10:00–10:15 (15 min)	Apertura y repaso de la Sesión 1	April Hernandez (CEPI)
10:15–10:40 (25 min)	La revolución de las vacunas de ARNm: principios fundamentales, seguridad y vías regulatorias de las tecnologías de plataforma	Dr. Sanjay Singh (fundador y director ejecutivo, ImmunoScript Life Sciences)
10:40–11:05 (25 min)	El proceso de desarrollo de Fiocruz y la relación regulatoria con la ANVISA	Patrícia Neves (HUBRNA — Bio-Manguinhos/Fiocruz)
11:05–11:30 (25 min)	Fortalecimiento de la preparación regulatoria en las Américas: lecciones de la COVID-19 y expectativas emergentes	María Teresa Ibarz M. (Unidad de Calidad y Regulación, OPS)
11:30–11:50 (20 min)	Inspecciones específicas del producto y GMP	April Hernandez (CEPI)
11:50–12:00 (10 min)	Cierre y camino a seguir	April Hernandez (CEPI)

Objetivos de aprendizaje

Al finalizar la Sesión 2, los participantes deberían ser capaces de:

- 1. Reafirma las bases de la Sesión 1 — la molécula de ARNm, la fabricación libre de células, la familia del ARN, la pregunta sobre los límites de la plataforma y la autoevaluación de los seis dominios de preparación.

- **2.** Explicar cómo se comprimen el desarrollo y la revisión en una emergencia: ensayos por fases, un puente de EUA, una vía de variación por cambio de cepa y farmacovigilancia continua.
- **3.** Extraer lecciones de un programa de ARNm autóctono con licencia (GEMCOVAC) y de un desarrollador regional (Fiocruz) sobre la economía de las plataformas, la termoestabilidad y la relación con la ARNs.
- **4.** Interpretar la evidencia regional de OPS (mapeo de 2024) sobre los mecanismos de autorización en emergencias y el lugar central del reliance.
- **5.** Identificar qué hace diferente a la inspección GMP de ARN/LNP, dónde se quedan cortas las listas de verificación convencionales y qué están encontrando realmente los inspectores.
- **6.** Comprometerse con próximos pasos concretos: realizar la autoevaluación de preparación, formalizar el reliance, construir criterios de inspección específicos de ARN e involucrarse con las herramientas de CEPI y el hub de ARNm.

Módulo 1 — Apertura y repaso de la Sesión 1

Ponente: April Hernandez, Asuntos Regulatorios de CEPI (Américas)

Un repaso rápido, no material nuevo: reorientar a todos hacia las bases de la Sesión 1 y luego volver a plantear la pregunta orientadora que recorre el Día 2. La Sesión 2 añade entonces tres módulos de trabajo — desarrollo en emergencias, reliance en las Américas e inspección GMP específica del producto — cada uno regresando a la distinción entre país fabricante y país importador.

Lo que estableció la Sesión 1

- **La molécula** — el constructo de ARNm (cap 5', UTR, ORF del antígeno, cola poli(A)), cada elemento deliberado; solo la región codificante cambia entre productos.
- **La fabricación** — transcripción in vitro libre de células y luego formulación de LNP; independiente de la secuencia y más rápida de adaptar.
- **La familia del ARN** — ARNm estándar, ARN autoamplificante y ARN circular: una plataforma en diversificación cuyas preguntas regulatorias riman.
- **La pregunta sobre la plataforma** — ARN, LNP o ambos — el límite define qué datos pueden compartirse y cómo se gestionan los cambios posteriores a la aprobación.
- **Preparación y roles** — la autoevaluación de seis dominios, la clasificación del producto y los dos roles de las ARN.

El ARNm en términos sencillos

Se presentó una visión general del ARN por segunda vez porque refuerza todo el taller: el ARNm es una instrucción de vida corta, no un fármaco que persiste. La vacuna entrega el mensaje; las propias células de la persona producen el antígeno. Avanza en cuatro tiempos — entrega (la LNP lleva el ARNm al citoplasma, permaneciendo fuera del núcleo), traduce (los ribosomas lo leen y construyen el antígeno), presenta (el sistema inmunitario aprende a reconocer el antígeno; no interviene ningún virus vivo) y elimina (el ARNm se degrada en pocos días). Tres garantías de seguridad: nunca entra al núcleo, nunca altera el ADN y se elimina en pocos días.

Por qué esto crea una plataforma rápida y adaptable

- **Plug-and-play** — cambie la secuencia codificante, conserve el proceso; un nuevo antígeno no significa un nuevo método de fabricación.
- **Independencia de la secuencia** — sin cultivo celular ni huevos; la misma química libre de células fabrica cualquier constructo, por lo que el escalado es más rápido.
- **Transitorio y no integrante** — la expresión es temporal y el genoma queda intacto, lo que da un perfil de seguridad bien caracterizado.

Para una ARN: el conocimiento de la plataforma se traslada entre productos — gran parte de la revisión del proceso puede reutilizarse cuando solo cambia la secuencia. Esta es la idea que justifica la regulación basada en plataforma, y el hilo sobre el que se construye el resto del Día 2.

Módulo 2 — La revolución de las vacunas de ARNm

Ponente: Dr. Sanjay Singh, fundador y director ejecutivo, ImmunoScript Life Sciences (India). Principios fundamentales, seguridad y vías regulatorias de las tecnologías de plataforma. Parte del material se presentó como confidencial.

Una perspectiva de la industria sobre por qué el ARNm se comporta como una plataforma, cómo se ha regulado en la práctica, su historia de seguridad y un ejemplo concreto de un programa autóctono con licencia fuera de EE. UU. y la UE.

Cuatro generaciones de tecnología de vacunas

Cada generación intercambia complejidad biológica por velocidad y adaptabilidad. El ARNm (4.0) es sintético — lleva el propio mensaje de la célula para producir el antígeno — razón por la cual es el más rápido de diseñar y fabricar.



Figura 1. Cuatro generaciones de tecnología de vacunas, desde las vacunas de organismo entero hasta el ARNm sintético.

El recorrido regulatorio

La charla trazó cuatro etapas: la progresión estricta por las Fases I–III antes de la licencia; una Autorización de Uso de Emergencia que sirvió de puente para el despliegue temprano antes de la aprobación plena de la Solicitud de Licencia de Producto Biológico; una ventaja de plataforma por la cual las actualizaciones estacionales de cepa usan una vía de variación simplificada, al estilo de la vacuna de la gripe, en lugar de un expediente nuevo; y la farmacovigilancia continua que sigue los resultados en el mundo real.



Figura 2. El recorrido regulatorio — como la plataforma en sí tiene licencia, un cambio de cepa es una variación, no un expediente nuevo.

En qué se traduce: como lo que obtiene licencia es la plataforma, un cambio de cepa se maneja como una variación. Ese único hecho regulatorio es la razón por la que el ARNm puede moverse a velocidad de brote.

Perfil de seguridad y éxito clínico

- **Reactogenicidad esperada** — efectos leves y temporales (fatiga, dolor en el brazo, fiebre breve) coherentes con una respuesta inmunitaria en marcha.
- **Nucleósidos modificados** — la modificación química del ARNm minimiza la inflamación innata no deseada sin atenuar la inmunogenicidad.
- **Eficacia excepcional** — más del 90 % de protección frente a las cepas iniciales, con reducciones sostenidas de hospitalización e ingreso a UCI.
- **Seguimiento de eventos raros** — miocarditis transitoria de bajo riesgo y manejable, identificada tempranamente y mitigada mediante la etiqueta y las guías de dosificación.

En qué se traduce: la reactogenicidad es esperada y autolimitada; los eventos raros son conocidos, se les da seguimiento y son manejables. Los reguladores otorgaron licencia a la plataforma precisamente sobre esa distinción.

La vía del ARNm autóctono de India — GEMCOVAC

GEMCOVAC-19 fue la primera vacuna de ARNm desarrollada de forma autóctona en India, con autorización de uso de emergencia del DCGI en junio de 2022; el refuerzo específico para Ómicron GEMCOVAC-OM siguió en 2023. Se convirtió en la primera vacuna de ARNm contra la COVID-19 termoestable del mundo en alcanzar la autorización — estable a 2–8 °C, lo que permite la distribución rural sin la cadena ultrafría que requieren los productos de Pfizer y Moderna — y la primera desarrollada por completo fuera de EE. UU. o la UE.

- **Adaptación regulatoria** — el DCGI imitó los marcos mundiales de EUA a la vez que ponderó la viabilidad local y la preparación de la fabricación.
- **Aprobación condicional** — otorgada frente a un compromiso de farmacovigilancia continua y datos de seguridad del mundo real.
- **Impacto estratégico** — validó el ecosistema biotecnológico de India y sentó un precedente para programas de ARNm en oncología y enfermedades infecciosas.

Democratizar la plataforma, y la perspectiva a futuro

Las barreras para un acceso más amplio — suministro de materias primas, escalabilidad, facilidad de fabricación y logística de temperatura ultrabaja — se están abordando mediante formulaciones termoestables (2–8 °C), química de adsorción fácilmente escalable, un enfoque de ARNm autoamplificante que permite dosis más bajas, integración hacia atrás y transferencia de tecnología por hubs regionales. Como la plataforma es independiente de la enfermedad (uno «cambia el plásmido» y conserva el proceso), el portafolio de productos ahora se extiende a rabia, influenza, Nipah y Ébola, junto con la oncología personalizada — todo en desarrollo, aún no autorizado. El activo es la velocidad de iteración: se pueden sintetizar y escalar nuevas secuencias diana en días tras la publicación de un genoma.

Módulo 3 — El proceso de desarrollo de Fiocruz y la relación con la ANVISA

Ponente: Patrícia Neves, jefa de Desarrollo de Productos de ARN, Bio-Manguinhos/Fiocruz (HUBRNA), Brasil

El relato de un desarrollador regional sobre la construcción de una plataforma de ARN integral — y la relación regulatoria con la ANVISA que la acompaña. Bio-Manguinhos/Fiocruz fue seleccionada por la OMS/OPS en 2021, mediante una convocatoria mundial, como institución asociada en el programa de transferencia de tecnología de ARNm para ampliar el desarrollo, la producción y el acceso a las vacunas de ARN en países de ingresos bajos y medianos.

Una plataforma brasileña de ARN

El programa trabaja tanto con constructos de ARN autoamplificante como de ARNm convencional, y ha desarrollado por completo, internamente, más de 20 combinaciones de lípidos ionizables y constructos. Su LNP propio se presenta muy atractivo para los socios. Los resultados preclínicos reportaron respuestas robustas de linfocitos T, altos títulos de anticuerpos neutralizantes, carga viral reducida y protección total en el modelo utilizado. La plataforma de ARNm no replicante es objeto de una patente (PCT_BR_2025_050533) y recibió el Premio Denis Barbosa de Propiedad Intelectual e Interés Público.

Fabricación

Fiocruz reporta la primera área GMP para productos de ARN en América Latina, que abarca la sustancia farmacéutica de ARN desnudo, la encapsulación y el producto farmacéutico de llenado y acabado, junto con instalaciones/servicios, y respaldada por estudios de toxicología.



Figura 3. El flujo de desarrollo de ARN de Fiocruz, desde el diseño del antígeno hasta la producción de lotes clínicos.

Calidad, desarrollo regulatorio y el diálogo con ANVISA

En el plano de la calidad, el equipo describió su estrategia de control analítico, el estado del control de calidad del producto farmacéutico y el estado de la documentación. En el plano regulatorio, un diálogo en curso con ANVISA respalda una solicitud de Nuevo Fármaco en Investigación / Fase I, con los requisitos de la agencia respondidos el 1 de julio de 2026 — un ejemplo concreto de la relación con la NRA del país fabricante en acción.

Portafolio y rol regional

El portafolio de ARN abarca los niveles de madurez tecnológica (TRL 1–9) e incluye ARN-COVID, tuberculosis, trabajo de termoestabilidad, leishmaniasis, una vacuna contra el Oropouche, fiebre amarilla, mpox y programas terapéuticos como ARN anti-PD-1 y CAR-T in vivo, junto con ARNi sintético. Fiocruz se posiciona como un hub del ecosistema latinoamericano de innovación en ARN, financiado a través de una mezcla de socios que incluye a CEPI y al Medicines Patent Pool.

Módulo 4 — Fortalecimiento de la preparación regulatoria en las Américas

Ponente: María Teresa Ibarz M., consultora internacional, Unidad de Calidad y Regulación, OPS

Cómo ha evolucionado el panorama regulatorio desde la COVID-19, y qué se espera para la próxima emergencia — con base en dos ejercicios regionales de mapeo.

Lecciones del H1N1 y la COVID-19 (mapeo de 2020)

El trabajo previo identificó brechas recurrentes en la preparación: marcos regulatorios contruidos sobre un enfoque tradicional; ausencia de requisitos y procedimientos basados en criterios de riesgo; falta de claridad en los roles y responsabilidades del personal a cargo; vías de excepción aplicadas sin considerar el tipo de producto médico, su origen o su impacto regulatorio; y, en general, una falta de preparación regulatoria para emergencias. (Con base en el TRS 1004 de la OMS (2017) y las recomendaciones de OPS de 2021.)

El mapeo de 2024

Un estudio de seguimiento analizó 22 países de América Latina y el Caribe angloparlante entre agosto de 2023 y agosto de 2024, examinando cuándo se emitieron regulaciones de emergencia, qué mecanismos de autorización se establecieron, qué criterios de riesgo se aplicaron y qué información estaba disponible en los sitios web de las ARN.

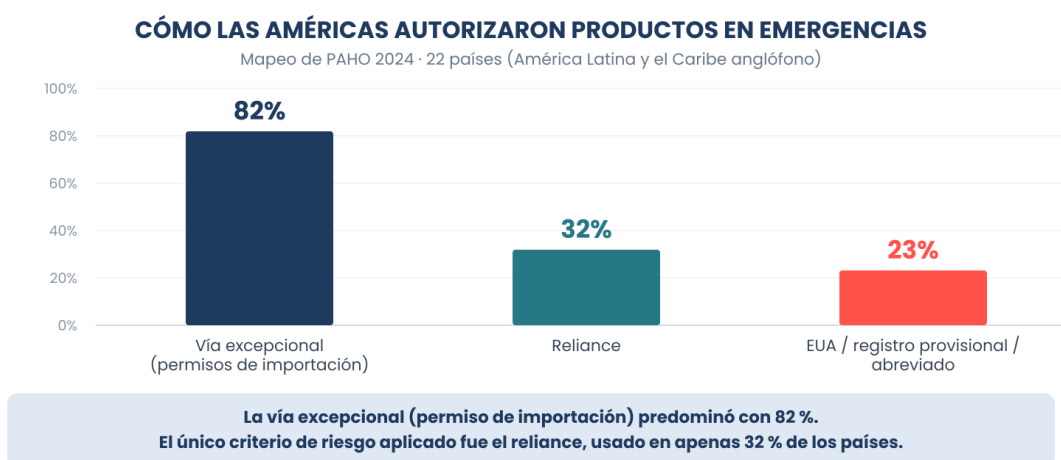


Figura 4. Mecanismos de autorización utilizados para emergencias en las Américas (mapeo de OPS de 2024).

- **Regulaciones de emergencia** — el 64 % de los países no modificó sus regulaciones para emergencias; el 32 % presentó nuevas. Solo el 36 % había actualizado después de 2021, mientras que el 64 % mantuvo reglas previas a 2021 (anteriores a la COVID-19).
- **Mecanismos de autorización** — la vía excepcional (permisos de importación) dominó con un 82 %; el reliance se aplicó en el 32 % de los países y el registro EUA / provisional / abreviado en el 23 %. El único criterio de riesgo realmente aplicado fue el reliance.
- **Otros hallazgos** — la adquisición se realizó por vías variadas (Fondo Rotatorio de OPS, donaciones y compra directa/bilateral) que conllevan distintos niveles de riesgo; y ningún sitio web de ARN tenía una sección dedicada a procedimientos de emergencia, estándares, requisitos o tiempos de respuesta.

Recomendaciones clave

El estudio recomienda aplicar criterios de riesgo y probabilidad según la fuente de adquisición; revisar los marcos regulatorios para incluir mecanismos diferenciados y basados en riesgo; establecer vías simplificadas para productos con calidad garantizada mediante reliance; reducir el uso de autorizaciones de importación que no conllevan criterio de riesgo; y mejorar la transparencia de los sitios web de las ARN — respaldado por una matriz de riesgo propuesta. (Referencia: Pombo ML, Ibarz MT, Mata A, Marin D. Rev Panam Salud Publica 2025;49:e129.)

Módulo 5 — Inspecciones GMP y producto específicas

Ponente: April Hernandez, Asuntos Regulatorios de CEPI (Américas)

Qué hace diferentes a las instalaciones de vacunas de ARN — y dónde se quedan cortas las listas de verificación de inspección de biológicos existentes. Las instalaciones de ARN introducen peligros y controles que las inspecciones tradicionales de vacunas nunca se diseñaron para detectar: peligros distintos (presencia de ARNasa ubicuas, solventes orgánicos, almacenamiento ultrafrío), equipos distintos (mezcladores microfluídicos y dimensionamiento en línea, en lugar de solo biorreactores y módulos de cromatografía) y una analítica distinta (dimensionamiento de nanopartículas y ensayos de integridad del ARN que muchos laboratorios de control de calidad no han realizado).

Control de ARNasas— el principio organizador

Las ARNasas están en todas partes — en la piel, las superficies y los equipos — y un solo evento de contaminación puede degradar un lote y destruir la potencia, por lo que el control de ARNasas organiza toda la instalación. Los inspectores deben verificar que esté diseñado desde el inicio, no añadido después: equipos segregados y dedicados con descontaminación validada de ARNasas; monitoreo ambiental ajustado a ARNasas y biocarga, no solo a las partículas clásicas; protocolos de descontaminación del personal (vestimenta, disciplina de guantes, flujo de trabajo) que tratan al operador como la principal fuente de ARNasas; y consumibles, reactivos y agua libres de ARNasas con calificación documentada del proveedor.

Cadena de frío

El foco de la inspección es el almacenamiento validado en toda la cadena, el monitoreo continuo de excursiones y las reglas de liberación de lotes respetadas tanto en el fabricante como en cada sitio receptor.

Calificación de la suite de encapsulación de LNP

- **Calificación del mezclador microfluídico** — los caudales, la relación de mezclado y la cizalla son parámetros críticos del proceso; califique el equipo y sus rangos operativos, no solo el producto de salida.
- **Monitoreo del tamaño de partícula en línea** — control en tiempo real del tamaño y la polidispersión durante la formulación, con límites de acción definidos.
- **Control del solvente (etanol)** — el etanol es una impureza relacionada con el proceso de particular relevancia para las LNP; caracterice y controle su eliminación.
- **Eficiencia de encapsulación** — el ARNm no encapsulado es inestable, por lo que el porcentaje de encapsulación es un atributo crítico de calidad controlado.

EL MEZCLADOR MICROFLUÍDICO PARA LA FORMACIÓN DE LNP

Dos flujos se encuentran en un micromezclador de espina de pescado; la mezcla rápida desencadena el autoensamblaje de las LNP

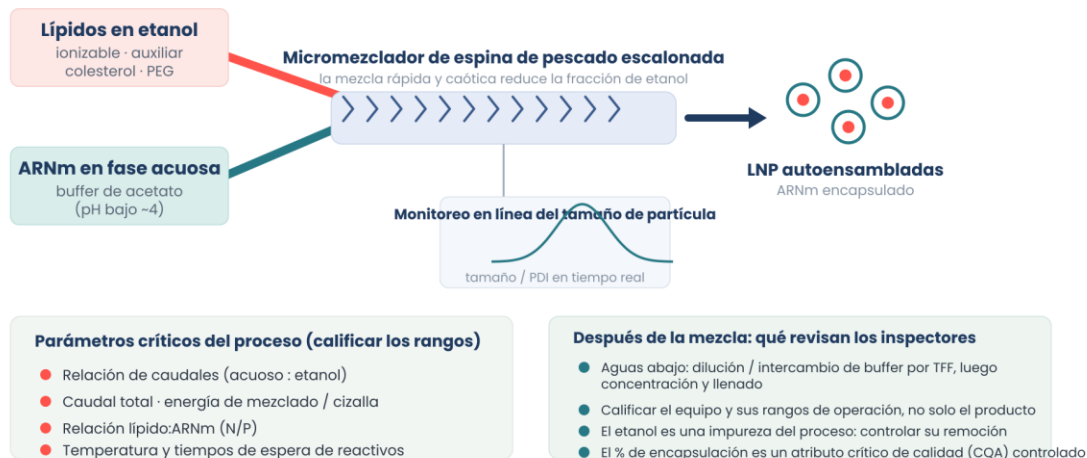


Figura 5. Cómo el mezclador microfluídico forma las LNP — entradas convergentes, un canal de mezclado en espiga e in-line el dimensionamiento de partículas.

Analítica — dónde se quedan cortas las listas de verificación existentes

Cuatro áreas analíticas van más allá del panel convencional: DLS/NTA para el tamaño, la distribución y el potencial zeta de las LNP; electroforesis capilar para la integridad del ARN, el tamaño de fragmentos y el porcentaje de transcrito intacto; bioensayos de potencia (expresión basada en células o libre de células) con estándares de referencia calificados; y análisis de impurezas/aductos (IP-RP-HPLC y espectrometría de masas) para ARN bicatenario, plantilla de ADN residual y aductos ARN-lípido. La disponibilidad de estándares de referencia suele ser la restricción limitante — los ensayos de potencia e integridad son tan buenos como los estándares que los respaldan.

EL CONJUNTO DE HERRAMIENTAS ANALÍTICAS PARA ARN

Cómo funcionan los cuatro métodos clave de ensayo de ARN

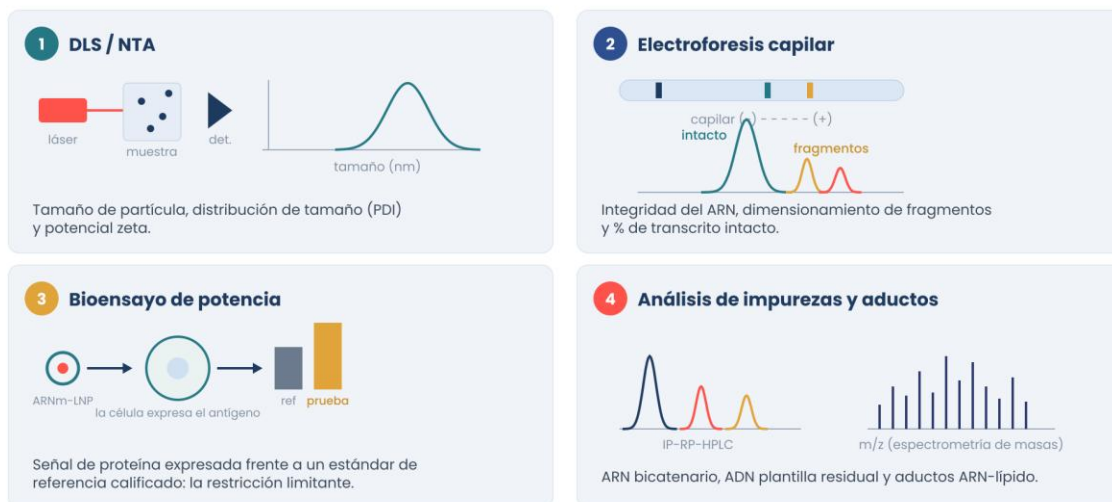


Figura 6. El repertorio analítico del ARN — cómo funcionan los cuatro métodos de ensayo clave.

INSPECCIÓN DE INSTALACIONES DE ARN: MÁS ALLÁ DE LA LISTA CONVENCIONAL

Dónde se quedan cortas las listas de inspección de biológicos existentes

La lista convencional asume...		La instalación de ARN también necesita...
Controles de bioproceso en cultivo celular	►	Diseño libre de RNasas, equipo dedicado, descontaminación del personal
Almacenamiento en frío estándar 2–8 °C	►	Almacenamiento ultrafrío validado con monitoreo continuo de excursiones
Pureza basada en cromatografía	►	Dimensionamiento de nanopartículas (DLS/NTA) e integridad del ARN por electroforesis capilar
Estándares de referencia de potencia establecidos	►	Nuevos estándares de potencia / expresión de ARN, a menudo aún no disponibles
Panel de impurezas conocido	►	Control de dsRNA, ADN plantilla residual y aductos ARN-lípido

Figura 7. Mapeo de las brechas — lo que una lista de verificación convencional asume frente a lo que una instalación de ARN también necesita.

Lo que están encontrando los inspectores

En las inspecciones de la FDA y la EMA a sitios de vacunas de ARNm, las observaciones citables se agrupan en cuatro temas:

HALLAZGOS GMP EN INSTALACIONES DE ARN — CUATRO TEMAS RECURRENTES

En inspecciones de la FDA y la EMA a sitios de vacunas de ARNm

1 Control ambiental y de aire HVAC de sala limpia y control de presión diferencial en suites de sustancia farmacéutica.	2 Limpieza y contaminación Limpieza validada del equipo antes de corridas de ARNm; disciplina anti-RNasas.	3 Segregación y materiales Áreas separadas definidas; control de materiales vencidos o restringidos.	4 Cadena de frío y llenado Almacenamiento ultrafrío y llenado aséptico; control de moho / contaminación.
TRANSVERSAL La mayoría de los hallazgos públicos son problemas GMP convencionales en sitios que además hacen ARNm: pocos son específicos de ARN, ninguno aún público para saRNA. Pero el reliance ya funciona: la FDA aceptó una inspección española (AEMPS); la EMA y Health Canada han inspeccionado conjuntamente.			

Figura 8. Los cuatro temas recurrentes en los hallazgos GMP publicados en instalaciones de ARN.

Punto transversal: la mayoría de los hallazgos públicos son problemas GMP convencionales en sitios que además fabrican ARNm — pocos son específicos de ARN, y aún ninguno es público para saARN. Fundamentalmente, el reliance ya funciona en la práctica: la FDA aceptó una inspección de instalación española (AEMPS), y la EMA y Health Canada han inspeccionado de forma conjunta.

Hallazgos que puede citar, por instalación

Instalación (rol)	Agencia · año	Qué se citó (parafraseado)
Moderna — Norwood, MA (sustancia farmacéutica de ARNm)	FDA Form 483 · sep. 2023	Equipo no limpiado antes de las corridas de sustancia farmacéutica; materiales vencidos/restringidos en la DS; manejo de aire de sala limpia Grado C fue juzgado inadecuado.

Instalación (rol)	Agencia · año	Qué se citó (parafraseado)
Catalent — Bloomington, IN (llenado y acabado)	FDA Form 483 · sep. 2022	Observaciones en el llenado y acabado del producto bivalente; el sitio no se agregó inicialmente al EUA a la espera de la revisión de la FDA.
Pfizer (ex-Hospira) — McPherson, KS (llenado y acabado)	FDA 483 (reiteradas)	Control de moho y contaminación microbiana y limpieza/desinfección — problemas asépticos generales, no específicos de ARN.
Sistema de farmacovigilancia de Spikevax	EMA + Health Canada (conjunta) · 2021	5 hallazgos mayores / 5 menores con CAPA respaldados — un ejemplo de inspección conjunta y reliance.
mNEXSPIKE (registro de reliance)	FDA SBRA · 2025	La FDA aceptó una inspección de instalación española (AEMPS) como, en términos generales, «acción voluntaria indicada» — un ejemplo de reliance.

Nota: un Form 483 registra las observaciones de un inspector, no una determinación GMP definitiva.

Fuentes: 483/EIR de la FDA ([fda.gov](https://www.fda.gov)), informes de evaluación EPAR de la EMA y el Summary Basis for Regulatory Action de la FDA.

Conclusiones clave

- **El ARN es una plataforma, no un producto.** La química es fija y la secuencia cambia — lo que permite una adaptación en semanas y no en meses, y deja que gran parte de la revisión del proceso se traslade entre productos.
- **Trace el límite de la plataforma de forma deliberada.** Que la plataforma sea el ARN, la LNP o ambos determina qué datos se comparten frente a los datos específicos del producto y cómo se gestionan los cambios posteriores a la aprobación.
- **Los marcos convergen.** El TRS 1039 de la OMS, la guía borrador de la EMA y el EUL de la OMS se usan en conjunto, no de forma aislada.
- **La guía se está volviendo basada en ARN.** el saARN ya es licenciable (Kostaive); espere expectativas más amplias, basadas en ARN, en lugar de reglas solo para ARNm.
- **La inspección es genuinamente diferente.** el control de ARNasas, la cadena ultrafría y la analítica de nanopartículas exceden las listas de verificación de biológicos convencionales — y la disponibilidad de estándares de referencia suele ser la restricción limitante.
- **El reliance es el multiplicador de fuerza.** permite a las ARN de país importador actuar con rapidez sobre decisiones de referencia confiables — y la propia evidencia de la región muestra que sigue siendo la excepción, no aún la norma.

El hilo que unió ambas sesiones

Cada módulo regresó a la misma pregunta: ¿es su ARN una autoridad de país fabricante — que posee el expediente completo, la inspección GMP y la liberación en origen — o una autoridad de país importador que se apoya en el trabajo de otras y concentra sus esfuerzos en las decisiones locales? El reliance es el puente entre estos dos roles y la respuesta práctica para la mayoría de las ARN de la región.

Camino a seguir

Se propusieron cuatro próximos pasos concretos para cada agencia:



Figura 9. Camino a seguir — cuatro próximos pasos para las ARN de la región.

- **Realizar la autoevaluación de preparación** en los seis dominios e identificar la brecha limitante.
- **Formalizar los arreglos de reliance** — confirmar las relaciones con ARN de referencia y el trabajo compartido antes de la próxima emergencia.
- **Construir criterios de inspección específicos de ARN** — ampliar las listas de verificación de biológicos para cubrir el control de ARNasas, la cadena de frío y la analítica de nanopartículas.

- **Involucrarse con las herramientas de CEPI y el hub de ARNm** — usar el tablero, la herramienta de plataforma, el playbook y los ejercicios de simulación para ensayar el diálogo.

Referencias y recursos seleccionados

- Pombo ML, Ibarz MT, Mata A, Marin D. *Autorización de vacunas en situaciones de emergencia en países de las Américas, agosto 2024*. Rev Panam Salud Publica 2025;49:e129.
- OMS. *Directrices sobre la preparación regulatoria para la concesión de la autorización de comercialización de vacunas contra la influenza pandémica humana en países no productores de vacunas*. TRS n.º 1004 (2017).
- PAHO. *Recomendaciones sobre procesos y aspectos regulatorios relacionados con la introducción de vacunas durante la pandemia de COVID-19 y otras emergencias* (2021).
- OMS ECBS. Consideraciones regulatorias para las vacunas de ARNm. TRS n.º 1039, Anexo 3 (2022); borrador de la EMA *Guía sobre los aspectos de calidad de las vacunas de ARNm* (2025).
- 483/EIR de la FDA (fda.gov, ORA Electronic Reading Room); informes de evaluación EPAR de la EMA; Summary Basis for Regulatory Action de la FDA.
- Registros de autorización del DCGI / CDSCO para GEMCOVAC-19 y GEMCOVAC-OM (Gennova).
- Patente de la plataforma de ARNm no replicante de Fiocruz, PCT_BR_2025_050533.
- Literatura primaria referenciada según se citó en las presentaciones: *Nature* 654:892–901 (2026); *The Lancet* 408(10551):275–288 (2026).

Elaborado como Informe del Taller a partir de los materiales de la presentación de la Sesión 2 (Día 2) — Taller Regulatorio de Vacunas de ARN de CEPI, 28–29 de julio de 2026. Parte del material (ImmunoScript; Fiocruz) se marcó como confidencial o de propiedad exclusiva en las presentaciones originales; los datos de los invitados se reproducen tal como se presentaron. Es un complemento del informe del Día 1.