https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/investigium/issue/archive

Boletín Científico INVESTIGIUM de la Escuela Superior de Tizayuca

InvESTigium

ISSN: 2448-4830

Publicación semestral, Vol. 10, No. Especial (2024) 43-51

"Tercer Congreso Internacional de Investigación e Innovación en Tendencias Globales y Primer Coloquio de Posgrado en Gestión y Desarrollo de Nuevas Tecnologías"
22 –25 de octubre de 2024

Vigilancia tecnológica en el desarrollo de vacunas contra el dengue: una metodología para la revisión del estado técnico y del arte.

Technological Surveillance in the Development of Dengue Vaccines: A Methodology for Reviewing the State of the Art and Technical Status.

Diana P. Estrella Santiago [a], *Rubén Oliver Espinoza* [b]

Abstract:

Given the increasing incidence of dengue and global efforts to control it through vaccines, the document offers a technological surveillance methodology for the development of vaccines against the disease. It presents a methodological approach to reviewing the technical and state of the art in this field, utilizing bibliometric and patent analysis. This includes the identification of databases, specific keywords, and the analysis of indicators to evaluate scientific production and technological innovations.

Keywords:

Vaccin, dengue, technological surveillance

Resumen:

Dada la creciente incidencia del dengue y los esfuerzos globales para controlarlo mediante vacunas, el documento ofrece una metodología de vigilancia tecnológica en el desarrollo de vacunas contra la enfermedad. Presenta un enfoque metodológico para revisar el estado técnico y del arte en este campo, utilizando análisis bibliométricos y de patentes. Incluye la identificación de bases de datos, palabras clave específicas, y el análisis de indicadores para evaluar la producción científica y las innovaciones tecnológicas.

Palabras Clave:

Vacuna, dengue, vigilancia tecnológica

Introducción

El dengue es una enfermedad viral transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* la cual ha tenido una incidencia cada vez mayor, afectando a millones de personas en todo el mundo, especialmente en regiones tropicales y subtropicales (Kularatne & Dalugama, 2022; Trivedi & Chakravarty, 2022). El dengue representa un riesgo para la salud pública y pueden tener consecuencias devastadoras en la población debido a los padecimientos que se les asocia: dengue hemorrágico, daño a órganos como corazón, hígado, riñón y cerebro y Síndrome de Guillain-Barré, por mencionar algunas. (Roundy *et al*., 2017; Kularatne & Dalugama, 2022; Trivedi & Chakravarty, 2022; Cuevas-Juárez *et al*., 2023).

El dengue se ha propagado por diferentes factores: 1) el cambio climático es clave en el aumento de casos debido a alzas en la temperatura y la humedad en muchas regiones, creando un ambiente ideal para la reproducción de los mosquitos; 2) los movimientos humanos, tanto dentro de los países como entre ellos, han facilitado la diseminación del virus, ya que los individuos infectados pueden transportarlo a nuevas áreas donde el vector está presente; 3) las deficiencias en la infraestructura de salud pública, como el acceso limitado a servicios de agua potable y saneamiento, también contribuyen a la creación

[a,b] Autor de Correspondencia, Instituto Politécnico Nacional | Centro de Investigaciones Económicas, Administrativas y Sociales | Ciudad de México | México, https://orcid.org/0000-0003-1086-7794, Email: destrella@ipn.mx; https://orcid.org/0000-0002-7712-8980, Email: roliver@ipn.mx

Fecha de recepción: 25/07/2024, Fecha de aceptación: 11/09/2024, Fecha de publicación: 13/12/2024

DOI: https://doi.org/10.29057/est.v10iEspecial.13463

de criaderos de mosquitos; 4) la urbanización rápida y desordenada en muchas regiones tropicales y subtropicales y el aumento de los casos debido a zoonosis (Harish *et a*l., 2024; Taylor-Salmon *et al*., 2024; Hanley *et al*., 2024).

A pesar de los esfuerzos globales para controlar la enfermedad a través de medidas de control de vectores, vigilancia epidemiológica, manejo clínico, así como investigación y colaboración internacional, el desarrollo de vacunas efectivas y seguras contra el dengue sigue siendo una prioridad crucial en la salud pública. Es por esto que la vigilancia tecnológica desempeña un papel fundamental en este contexto, ya que permite monitorear los avances científicos y tecnológicos, identificar tendencias emergentes y evaluar las metodologías utilizadas en la investigación y desarrollo de vacunas.

La vigilancia tecnológica se define como el proceso sistemático y organizado que tiene como objetivo captar, analizar, difundir y comunicar información útil para la toma de decisiones (Delgado *et al*., 2010; Arango Alzate *et al*., 2012; Infante Abreu *et al*., 2013). En el caso del desarrollo de vacunas contra el dengue, esta vigilancia incluye un monitoreo sobre el entorno científico y tecnológico mediante la revisión de publicaciones científicas y registros de patentes. Este enfoque no solo proporciona una visión detallada del estado actual de la investigación, sino que también ayuda a identificar oportunidades y desafíos, facilitando la toma de decisiones informadas y estratégicas.

El objetivo de esta metodología es proporcionar un marco para la revisión del estado técnico y del arte en el desarrollo de vacunas contra el dengue. El combinar análisis bibliométricos y de patentes nos permitirá una primera evaluación de la producción científica, las innovaciones tecnológicas y las tendencias clave en este campo. Además, facilitará la identificación de actores principales, áreas de investigación emergentes y posibles colaboraciones, contribuyendo así al avance continuo y eficiente de las vacunas contra el dengue.

Este enfoque no solo es crucial para los investigadores y desarrolladores de vacunas, sino también para los responsables de políticas de salud pública, quienes necesitan estar al tanto de los últimos desarrollos y desafíos para implementar estrategias efectivas de prevención y control del dengue.

Proceso metodológico

El primer paso es la identificación de las bases de datos científicas y de patentes más relevantes. Se seleccionó la base de dato científica SCOPUS por su amplia cobertura interdisciplinaria y su capacidad para proporcionar información actualizada sobre la investigación en vacunas contra el dengue. Para la revisión de patentes, se utilizó la plataforma web *Patent Pulse*; sin embargo, cabe mencionar que puede realizarse la consulta mediante bases de datos públicas como Espacenet (base de datos de patentes europea), Google Patent o la base de datos de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (WIPO) para monitorear las innovaciones tecnológicas y las tendencias en el registro de patentes.

Posteriormente, para llevar a cabo una búsqueda y recolección de información, se delimitaron palabras clave específicas relacionadas con las vacunas contra el dengue y se plantearon estrategias de búsqueda detalladas tanto para artículos científicos como para patentes. En el caso de los artículos científicos, se utilizará una estrategia de búsqueda que incluya términos como *"vaccine", "immuno*", "antigen**", combinados con términos relacionados con el dengue. Para la búsqueda de patentes se consultaron trabajos de análisis de patentes donde se identificó que los principales clasificadores de vacunas son A61K, C12N, A61P y C07K (Song 2016; Madhusoodanan *et al*., 2024; Oliveira *et al*., 2024), los cuales se describen en el cuadro 1. Adicionalmente se validaron con dos expertos en tema de vacunas para asegurar una cobertura completa y relevante.

Una vez recopilada la información, se procedió al análisis de indicadores bibliométricos y de patentes. Los indicadores bibliométricos incluirán el número de publicaciones, las principales instituciones y países generadores de investigación, las redes de colaboración entre instituciones, y las tendencias tecnológicas a partir de VOSviewer, software que permite crear redes de conceptos. Por otro lado, los indicadores de patentes abarcarán el número de patentes solicitadas en intervalos de 10 años. Esto se debe a que un estudio sugiere que aproximadamente cada década se presenta una vacuna prometedora con alta eficacia, como Dengvaxia de Sanofi Pasteur (principios de la década de 2000), DENVax de Takeda/Inviragen (1996) y TV003/TV005 de NIAD/Butantan/Merck (1980) (Torres-Flores *et al*., 2022). El análisis también incluye los principales países donde se protegen las patentes, las principales instituciones y empresas que patentan, y las tendencias tecnológicas identificadas a partir de los clasificadores de patentes.

El siguiente cuadro 1 plantea la estrategia de búsqueda utilizada tanto para la búsqueda de artículos científicos como de patentes relacionadas, se menciona el

significado de las siglas planteadas dentro de la estrategia de búsqueda.

Cuadro 1. Planteamiento de la estrategia de búsqueda bibliométrica y de patentes.

Siglas clave dentro de la búsqueda	**DenV:** Utilizada comúnmente para referirse al virus del dengue. **DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4:** Especifica los serotipos del virus del dengue.
Palabras clave	***vaccine, immuni* y antigen****: los términos referencia a vacuna, inmunización y antígeno, conceptos que guardan relación debido a que las vacunas introducen antígenos en el cuerpo para inducir la inmunización y así proteger contra enfermedades.
Clasificadores Internacionales de Patentes utilizados y su descripción	**A61K**: Preparaciones medicinales que contienen antígenos o anticuerpos **C12N**: Mutación o ingeniería genética; ADN o ARN concerniente a ingeniería genética, vectores **A61P**: Vacunas en términos de su uso final, es decir, la prevención de enfermedades específicas. **C07K**: Diferentes tipos de péptidos y proteínas, métodos de síntesis y aplicaciones
Estrategia de búsqueda bibliométrica (SCOPUS)	(TITLE("*vaccine" OR "immuno*" OR "antigen**") AND (TITLE-ABS-KEY("dengue" OR "DenV" OR "DENV-1" OR "DENV-2" OR "DENV-3" OR "DENV-4")))
Estrategia de búsqueda de patentes (Patente Pulse)	ic: (A61K* OR C12N* OR A61P* OR C07K*) AND (ta:("dengue" OR "DenV" OR "DENV-1" OR "DENV-2" OR "DENV-3" OR "DENV-4") AND ta:*("vaccine" OR immuno* OR antigen*)) OR (claim: ("dengue" OR "DenV" OR "DENV-1" OR "DENV-2" OR "DENV-3" OR "DENV-4") AND *claim: ("vaccine" OR immuno** OR *antigen**))

Fuente: Elaboración propia

Resultados análisis bibliométrico

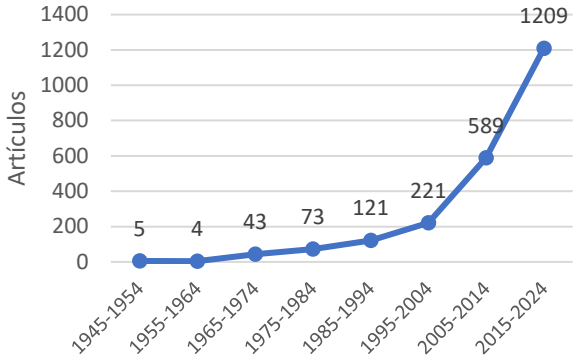
Una vez ingresada la estrategia de búsqueda en Scopus, la base de datos arrojó un total de 3,357 documentos. De estos, se seleccionaron específicamente los artículos científicos, que sumaban un total de 2,265. Esta selección se basó en el hecho de que los artículos científicos han pasado por un riguroso proceso de revisión por pares, lo cual proporciona una visión más precisa y confiable del estado del arte actual.

Los artículos se acumulan por decenio a partir de 1945, año en el que se registra el primer artículo (gráfica 1). Se observa que durante el periodo comprendido entre 1945 y 1964, la producción científica es baja, esto puede deberse a que el tema estaba en sus primeras etapas de investigación o a una falta de interés y/o recursos para su investigación.

En el periodo comprendido entre 1965 y 1994, se observa un incremento significativo de publicaciones durante cada década. Este incremento indica un creciente interés y desarrollo en el área de vacunas contra el dengue, lo que conlleva a una mayor inversión en investigación.

Finalmente, en el periodo comprendido entre 1995 y 2024, la producción científica creció significativamente, reflejando un periodo de intensa actividad de investigación. Este crecimiento se puede explicar por el incremento de casos de dengue, el interés de los gobiernos por reducir esta problemática, así como la cooperación internacional en el desarrollo de las investigaciones.

Gráfica1. Artículos relacionados a vacunas dengue



Fuente: Elaboración propia con datos de Scopus

En cuanto a los principales países e instituciones donde se genera investigación, a partir de los resultados obtenidos de Scopus, se observa que Estados Unidos (885 artículos) es el país con el mayor número de publicaciones, seguido por India (233 artículos), Brasil (225 artículos), Tailandia (211 artículos) y Francia (186 artículos), ocupando los cinco primeros lugares.

Dentro de estos países se encuentran las cinco principales instituciones con mayor actividad de investigación. Estas son: la Universidad Mahidol en Tailandia (133 artículos), el *Walter Reed Army Institute of Research*, un centro de investigación administrado por el Departamento de Defensa de los Estados Unidos (120 artículos), Sanofi Pasteur en Francia (118 artículos), el *National Institutes of Health* (NIH) en Estados Unidos (89 artículos) y la *Fundação Oswaldo Cruz*, dependiente del Ministerio de Salud en Brasil (87 artículos).

La colaboración entre países e instituciones ha permitido reunir a diferentes expertos de diversas áreas de especialización, enriqueciendo así los trabajos de investigación. Estas relaciones también facilitan el acceso a infraestructura y tecnología no disponible localmente,

permiten compartir recursos financieros, abordar problemáticas comunes y responder de manera oportuna a emergencias sanitarias. Para visualizar las principales colaboraciones internacionales en el desarrollo de vacunas, se utiliza el software VOSviewer, el cual permite construir y visualizar mapas a partir de datos bibliométricos.

A partir de los datos bibliométricos obtenidos y su procesamiento en VOSviewer, se obtuvo la figura 1, construida considerando un mínimo de cinco artículos por país. De los 133 países incluidos en el análisis, 55 cumplen con esta condición. En la figura 1, cada país representa un nodo, cuyo tamaño está relacionado con la cantidad de artículos o colaboraciones en las cuales ha participado. Las líneas que conectan estos países indican la intensidad de la colaboración; es decir, cuanto más gruesa es la línea, más frecuente o significativa es la colaboración. Estos nodos y conexiones forman clústeres, es decir, grupos de países interrelacionados que comparten temas de investigación, términos comunes, coautorías o citaciones. Los diferentes colores en la imagen representan estos clústeres.

En el centro de la figura 1, se observa que Estados Unidos es el país con el mayor número de publicaciones y colaboraciones, manteniendo conexiones relevantes con diversos países, lo cual refleja su papel central en la investigación de vacunas contra el dengue. Paralelamente, se observa que países como Brasil, India, Tailandia y el Reino Unido son nodos importantes, reflejando una alta capacidad de colaboración.

Por otro lado, se pueden observar redes de colaboración regionales, como la conformada por países de América Latina, incluyendo Brasil, México y Colombia, entre otros (clúster morado), lo cual sugiere una fuerte actividad de investigación regional. En cuanto a redes multinacionales, se destaca que en el centro de la figura 1 se encuentran Francia, el Reino Unido, Tailandia y la India, resaltando la naturaleza de la cooperación global en el desarrollo de vacunas contra el dengue.

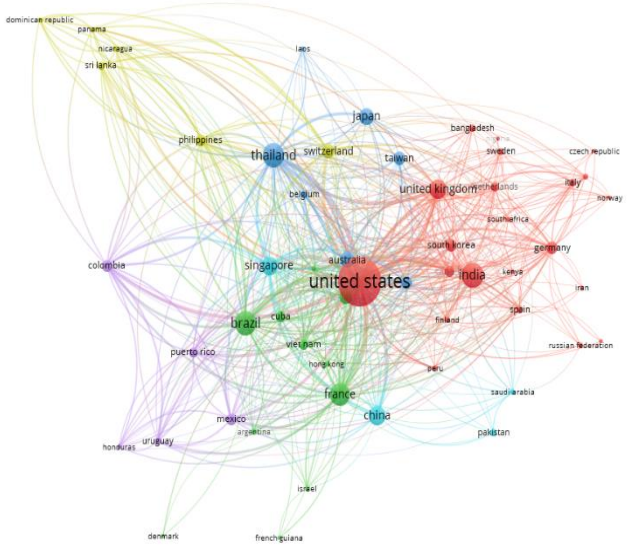


Figura 1. Redes de colaboración entre países.
Fuente: Elaboración propia con datos de Scopus y construida con VOSviewer.

Posteriormente se obtuvo la figura 2, la cual representa la colaboración entre diferentes organizaciones, esta fue construida considerando un mínimo de 4 artículos por organización. De las 6747 organizaciones incluidas en el análisis, 78 cumplieron con la condición por lo que se obtuvieron 5 clúster principales. Se destaca en el clúster azul la participación de Sanofi Pasteur y sus diferentes sedes por lo que se observa una colaboración interna intensa. Otro hallazgo relevante es la presencia de Takeda Pharmaceuticals (clúster verde), empresa global en biotecnología y su colaboración con otros departamentos de inmunología clínica lo cual sugiere una red de investigación sólida y con alto respaldo institucional.

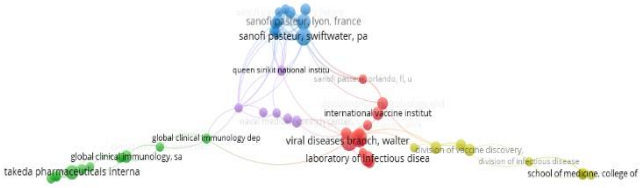


Figura 2. Redes de colaboración entre organizaciones.
Fuente: Elaboración propia con datos de Scopus y construida con VOSviewer.

Relativo a las tendencias en el estudio de vacunas contra el dengue estas se obtuvieron a partir de la coocurrencia de términos, es decir, la frecuencia con la que dos o más términos aparecen conjuntamente. Se eligieron las palabras clave de las publicaciones para el trazado de redes a partir de los conceptos que coocurren. Esto

permitió identificar relaciones entre conceptos y en este caso tendencias en la investigación científica los cuales se representan en la figura 3.

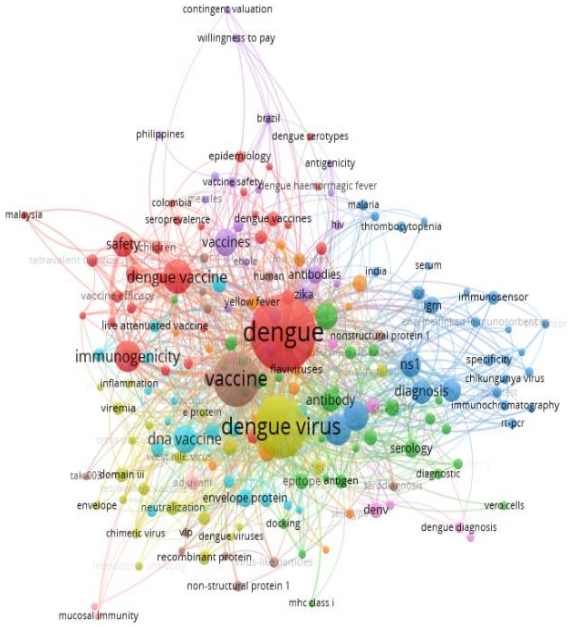


Figura 3. Tendencias en el estudio de vacunas contra el dengue.
Fuente: Elaboración propia con datos de Scopus y construida con VOSviewer.

Por mencionar la representación de los clústeres con mayor tamaño, el clúster rojo arroja como términos principales *"dengue vaccine," "vaccine safety," "immunogenicity," "vaccine efficacy" y "live attenuated vaccine*", el cual sugiere que el clúster está centrado en términos relativos al desarrollo, seguridad, eficacia y respuesta inmunitaria de las vacunas contra el dengue. En cuanto al clúster verde se observan términos como "dengue virus," *"envelope protein," "dna vaccine," "nonstructural protein 1 (ns1)" y "antibody"*, lo cual sugiere que el clúster se enfoca en la biología del virus del dengue, su estructura viral el desarrollo de vacunas de ADN y la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos.

Realizando un acercamiento al clúster color café, figura 4, en donde destaca el tema de vacunas, se identifican como principales plataformas para el desarrollo de vacunas: 1) vacuna de ADN, 2) vacuna viva atenuada, 3) vacuna de subunidades, 4) proteína recombinante, 5) partícula similar a un virus y 6) virus quimérico.

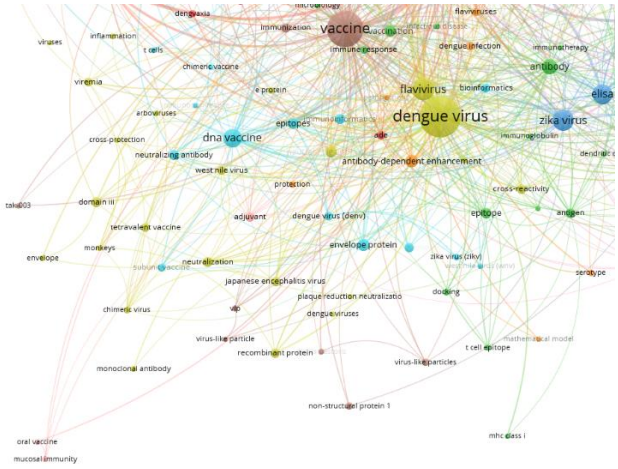


Figura 4. Plataformas de desarrollo de vacunas contra el dengue.
Fuente: Elaboración propia con datos de Scopus y construida con VOSviewer.

Resultados análisis de patentes.

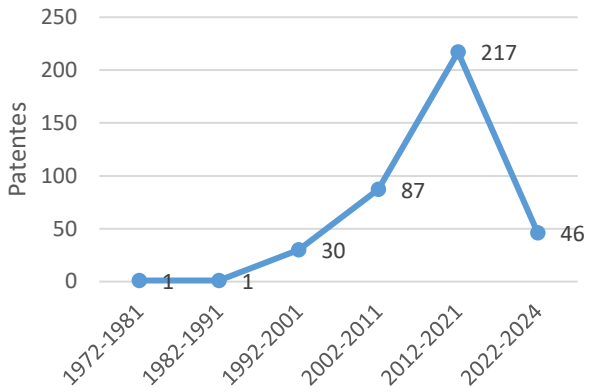
Mediante la plataforma Patent Pulse se ingresó la estrategia de búsqueda, restringida a una cobertura mundial, obteniendo un total de 2,240 patentes que, agrupadas, representan un total de 382 familias de patentes. El concepto de familia de patentes se refiere a un conjunto de patentes relacionadas que comparten una solicitud inicial o principal. El propósito de una familia de patentes es proteger una invención en múltiples jurisdicciones y a través de diferentes aspectos de ésta, como variaciones en diseño o aplicación. Por esta razón, el análisis se realizó basándose en las familias de patentes.

Similar al tratamiento de los artículos científicos, las patentes se acumularon por década, como se muestra en la gráfica 2. En las dos primeras décadas, es decir, el periodo comprendido entre 1972 y 1991, solo se registraron dos patentes, lo cual sugiere que la actividad de investigación y desarrollo de vacunas contra el dengue aún se encontraba en sus etapas iniciales.

Los periodos más recientes, 2002-2011 y 2012-2021, presentan un aumento sustancial en el número de patentes, reflejando un crecimiento exponencial en la investigación y desarrollo en este campo. Este incremento coincide con una mayor atención global a la lucha contra enfermedades tropicales y avances tecnológicos en biotecnología. El aumento en la actividad de patentes durante estos periodos indica un enfoque intensivo en la innovación y el desarrollo de nuevas soluciones para combatir el dengue.

La disminución observada en el periodo 2022-2024 se debe a que el periodo de análisis solo abarca tres años. Esta reducción no necesariamente indica una disminución en la actividad investigadora, sino que sugiere la necesidad de un análisis más detallado en los próximos años para comprender mejor las tendencias actuales. Además, es importante considerar que la tecnología de vacunas contra el dengue está aún en desarrollo, con nuevas propuestas emergiendo bajo otras plataformas tecnológicas.

Gráfica 2. Familias de patentes de vacunas contra el dengue publicadas en cobertura mundial.



Fuente: Elaboración propia con datos de Patent Pulse

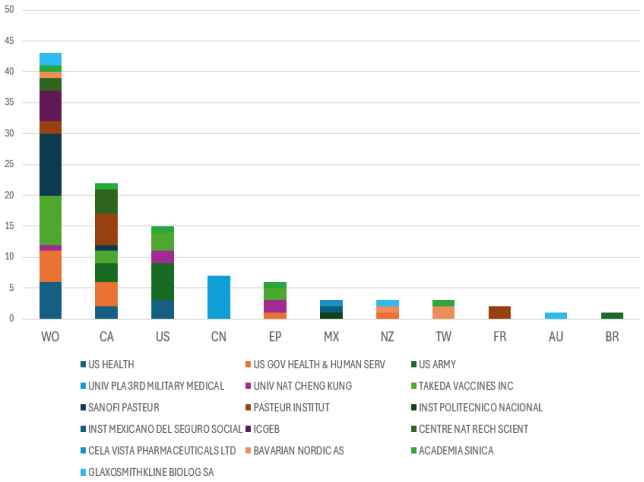
En cuanto a los países en los que se han protegido estas patentes, observamos en la gráfica 3 que las patentes bajo el código WO han sido solicitadas a través del Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT, por sus siglas en inglés), gestionado por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI). Las solicitudes PCT permiten a empresas e instituciones proteger sus patentes en diferentes países mediante una única solicitud internacional, permitiendo al solicitante decidir en qué países desea obtener protección y luego cumplir con los procedimientos específicos de cada jurisdicción.

Las organizaciones que se destacan mediante el código WO son US Health (institución de salud en Estados Unidos), US Gov Health & Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos), Takeda Vaccines INC (empresa farmacéutica con sede en Japón), Sanofi Pasteur (división de vacunas de la empresa farmacéutica francesa Sanofi con sede en Francia) e ICGEB (International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology la cual es una organización dedicada a la investigación en biotecnología y genética con sede en Italia).

Posteriormente, se observa que la protección de patentes se concentra mayormente en países como Canadá (CA), Estados Unidos (US), China (CN) y la Oficina Europea de Patentes (EP), que, al igual que el código WO, integra los países miembros de la Organización Europea de Patentes. Estos países representan mercados significativos para la venta de vacunas. Además, los principales competidores se encuentran en estas regiones, lo que hace que la estrategia de protección sea coherente si se desean tomar acciones legales contra competidores que infrinjan la invención. Proteger patentes en estos mercados también genera una ventaja competitiva al resguardar aspectos únicos de la invención y fortalece la cartera de patentes de las empresas que dominan el mercado.

Dentro de los resultados, se destaca la presencia de países como México (MX) y Brasil (BR), donde se ha pronosticado un aumento en el número de casos de dengue debido a la movilidad humana, el clima y la propagación zoonótica (Harish *et al*., 2024). Por lo tanto, la protección en estos países es relevante en términos de cuota de mercado y la capacidad de responder eficazmente a las necesidades locales de control del dengue.

Gráfica 3. Principales países para la protección de patentes y sus principales solicitantes.



Fuente: Elaboración propia con datos de Patent Pulse

En cuanto principales instituciones y empresas que patentan y colaboran se pueden identificar cuatro categorías principales de instituciones: empresas, instituciones educativas, entidades gubernamentales y, en menor medida, inventores independientes. En el Cuadro 2 se presentan los diez principales solicitantes, organizados según el tipo de institución al que pertenecen.

Las grandes farmacéuticas lideran en número de patentes, destacándose Takeda Vaccines, Sanofi Pasteur y GlaxoSmithKline, todas con una larga trayectoria en investigación y desarrollo de vacunas. En cuanto a las universidades y centros de investigación, sobresalen dos instituciones francesas: el Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) y el Institut Pasteur. Estas entidades han colaborado con Sanofi Pasteur, como se observa en la Figura 5, que destaca las principales colaboraciones en el desarrollo de vacunas contra el dengue. La Universidad Nacional Cheng Kung también figura entre los principales solicitantes, aunque no se registran colaboraciones con otras instituciones.

Cuadro 2. Principales aplicantes.

Tipo de institución	Nombre y descripción
Empresas	- Takeda Vaccines INC, sede en Japón, industria farmaceútica (15 patentes) - Sanofi Pasteur, sede en Francia, industria farmaceútica (11 patentes) - Glaxosmithkline Biolog Sa, Reino Unido y con sede de operaciones de vacunas en Bélgica, industria farmaceútica (5 patentes)
Universidad y/o centro de investigación	- Pasteur Institut, Francia, fundación privada sin fines de lucro, investigación biomédica (9 patentes). - Univ Nat Cheng Kung, Taiwán, Universidad pública, investigación en diversas áreas incluyendo biotecnología (5 patentes) - Centre National de la Recherche Scientifique, Francia, investigación en diversas áreas incluyendo biomedicine y biotecnología (6 patentes)
Instituciones gubernamentales	- Us Health, instituciones de salud de Estados Unidos, salud pública e investigación (11 patentes) - Us Gov Health & Human Services, Estados Unidos, investigación y salud pública (11 patentes) - Us Army, Estados Unidos, investigación médica militar (11 patentes) - Univ Pla 3rd Military Medical, China, institución de investigación militar (7 patentes)

Fuente: Elaboración propia con datos de Patent Pulse

Dentro del sector gubernamental, destacan tres entidades de Estados Unidos y una de China, incluidas instancias militares interesadas en el desarrollo de vacunas. En particular, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (US Health & Human Services) ha colaborado con Takeda Vaccines. Asimismo, se registra una colaboración entre Sanofi Pasteur y la biofarmacéutica alemana CureVac, como se muestra en la Figura 5.

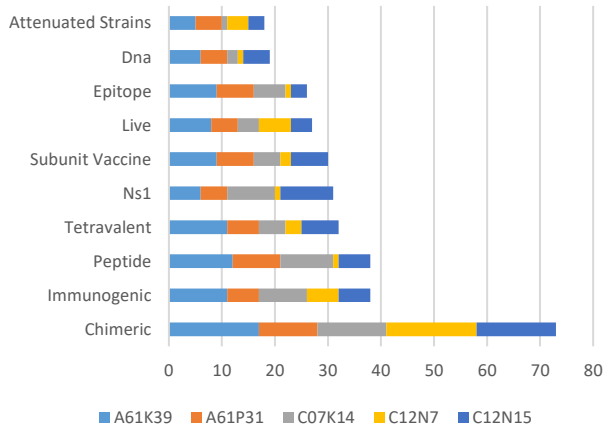
Estas alianzas y colaboraciones entre instituciones reflejan la importancia de la cooperación internacional y multisectorial en la lucha contra el dengue, subrayando la necesidad de un esfuerzo conjunto para desarrollar soluciones efectivas para la prevención de esta enfermedad.

Figura 5. Principales redes de colaboración.
Fuente: Elaboración propia con datos de Patent Pulse construida con Ghephi 0.10.1.

Las tendencias tecnológicas en el desarrollo de vacunas contra el dengue se han construido tomando como referencia los cinco principales clasificadores con el mayor número de patentes asociadas, junto con las palabras clave que se relacionan con el tipo de base tecnológica utilizada. Los resultados, disponibles en la gráfica 3, sugieren que el desarrollo de vacunas vivas atenuadas (*live, attenuated strains*) que protegen contra los cuatro serotipos del dengue (*tetravalent*), y el uso de virus quiméricos que combinan elementos de diferentes virus para inducir una respuesta inmunitaria robusta (*chimeric*), son prominentes. Además, el uso de péptidos como el NS1 (una proteína no estructural producida por el virus del dengue) es crucial para mejorar la respuesta inmunitaria. Estas innovaciones son consideradas como parte de la segunda generación de vacunas contra dengue (Wilder-Smith, 2019; Huang *et al*., 2021).

Por otro lado, las vacunas basadas en ADN (DNA vaccines) y las vacunas de subunidades (subunit vaccines) representan alternativas prometedoras que buscan mejorar mediante el uso de adyuvantes. Por ejemplo, la vacuna tetravalente de ADN llamada D1ME100, desarrollada por la Naval Medical Research Command en Estados Unidos, aunque ha mostrado niveles bajos de anticuerpos neutralizantes, sigue siendo un área de interés. En cuanto a las vacunas de subunidades, la vacuna V180, desarrollada por Merck, ha demostrado eficacia en la protección contra la infección viral (Huang *et al*., 2021; Ojeda-Vargas *et al*., 2023).

Gráfica 3. Tendencias tecnológicas.



Fuente: Elaboración propia con datos de Patent Pulse

Discusión de los resultados

El análisis revela varios hallazgos importantes. En primer lugar, se destaca la creciente incidencia de la enfermedad, impulsada por factores como el cambio climático, los movimientos humanos y las deficiencias en la infraestructura de salud pública. Este incremento en los casos de dengue subraya la urgencia de desarrollar vacunas efectivas y seguras. El análisis bibliométrico muestra un aumento significativo en la producción científica sobre el dengue en las últimas décadas, lo cual revela la importancia de la enfermedad al ser una amenaza global. Los principales países generadores de investigación son Estados Unidos, India, Brasil, Tailandia y Francia, con instituciones clave como la Universidad Mahidol, el *Walter Reed Army Institute of Research* y Sanofi Pasteur.

En cuanto a las patentes, aunque el número total es menor en comparación con las publicaciones científicas, se observa un aumento sustancial en los últimos 20 años. Los principales solicitantes incluyen a grandes farmacéuticas como Takeda Vaccines y Sanofi Pasteur, así como a instituciones gubernamentales y centros de investigación.

Se destaca que las colaboraciones internacionales son esenciales tanto en la investigación como en el desarrollo de patentes. Las redes de colaboración visualizadas mediante VOSviewer y otras herramientas muestran que Estados Unidos, Francia, y Japón son actores clave en la innovación de vacunas contra el dengue, lo cual fortalece la infraestructura global de investigación y desarrollo.

Conclusiones

El monitoreo continuo es esencial para una vigilancia tecnológica efectiva, permitiendo identificar y aprovechar las tendencias emergentes en biotecnología y desarrollo de vacunas. Las vacunas contra el dengue se han desarrollado en diversas plataformas, como vacunas de ADN, virus vivo atenuado, subunidades, proteínas recombinantes, partículas similares a virus y virus quiméricos, según los resultados de la revisión de patentes y artículos científicos. Este abanico de candidatos a vacuna nos permite adaptarnos rápidamente a los cambios que pueden presentarse en enfermedades como el dengue, siendo la vacunación una de las principales herramientas para prevenir enfermedades transmitidas por mosquitos (Torres-Flores *et al*., 2022; Oliveira et al., 2024).

La metodología presentada sirve como un punto de partida para estudiantes de licenciatura y posgrado interesados en este campo, así como para empresas que buscan obtener un panorama general del avance en el desarrollo de vacunas contra el dengue. Aunque una ventaja de la metodología es que es replicable para la realización de vigilancia tecnológica en los diferentes ámbitos del conocimiento, no solo vacunas, pues las herramientas usadas abarcan recursos (publicaciones y patentes) que son un estándar del avance científico y tecnológico.

Referencias

[1] Arango Alzate, B., Tamayo Giraldo, L., & Fadul Barbosa, A. (2012). Vigilancia tecnológica: metodologías y aplicaciones. Revista Electrónica Gestión de las Personas y Tecnología, 5(13), Universidad de Santiago de Chile. http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=477847114019

[2] Cuevas-Juárez, E.; Liñan-Torres, A.; Hernández, C.; Kopylov, M.; Potter, C. S.; Carragher, B.; Ramírez, O. y Palomares, L. (2023). Mimotope discovery as a tool to design a vaccine against Zika and dengue viruses. Biotechnology and Bioengineering, 120, 2658–2671. https://doi.org/10.1002/bit.28392

[3] Delgado, M., Infante, M., Abreu, Y., García, B., Infante, O., & Díaz, A. (2010). Metodología de vigilancia tecnológica en universidades y centros de investigación. Revista CENIC. Ciencias Biológicas, 41, 1-13. http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181220509076

[4] Hanley, K.A., Cecilia, H., Azar, S.R. et al. Trade-offs shaping transmission of sylvatic dengue and Zika viruses in monkey hosts. Nat Commun 15, 2682 (2024). https://doi.org/10.1038/s41467-024-46810-x

[5] Harish, V., Colón-González, FJ, Moreira, FRR et al. El movimiento humano y las barreras ambientales influyen en la aparición del dengue. Nat Commun 15 , 4205 (2024). https://doi.org/10.1038/s41467-024-48465-0

[6] Huang, C.-H., Tsai, Y.-T., Wang, S.-F., Wang, W.-H., & Chen, Y.-H. (2021). Dengue vaccine: an update. Expert Review of Anti-Infective

Therapy. https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1961765:citation[oaicite:0]{index=0}&#8203

[7] Infante Abreu, M. B., Capote Castillo, D., Bouza Betancourt, O., & Abreu Lee, Y. (2013). Metodología para sistematización de la vigilancia tecnológica con el uso de las tecnologías de la web social en las universidades. Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud, 24(2), 195-208. http://scielo.sld.cu

[8] Kularatne, S., & Dalugama, C. (2022). Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. Clinical Medicine, 22(1), 9–13. https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0791

[9] Madhusoodanan, L., Soni, P., Sharma, R., & Dubey, A. (2024). Patent scenario of COVID-19 vaccines: A promising analysis and review of innovation and development. The Journal of World Intellectual Property, 27(1), 3–26. https://doi.org/10.1111/jwip.12282

[10]Ojeda-Vargas, A. P., Angulo, C., & Monreal-Escalante, E. (2023). Vacunas contra el dengue: Retos y perspectivas. Recursos Naturales y Sociedad, 9(2), 39-53. https://doi.org/10.18846/renaysoc.2023.09.09.02.0004

[11] Oliveira, D. S. d., Zaldívar, M. F., Gonçalves, A. A. M., Resende, L. A., Mariano, R. M. d. S., Pereira, D. F. S., Conrado, I. d. S. S., Costa, M. A. F., Lair, D. F., Vilas-Boas, D. F., Nakasone, E. N., Ameno, I. d. S., Goes, W. M., Silveira-Lemos, D., Galdino, A. S., Nagem, R. A. P., Dutra, W. O., & Giunchetti, R. C. (2024). New approaches to the prevention of visceral leishmaniasis: A review of recent patents of potential candidates for a chimeric protein vaccine. Vaccines, 12(3), 271. https://doi.org/10.3390/vaccines12030271

[12] Roundy, C.; Azar, S.; Rossi, S.; Huang, J.; Leal, G.; Yun, R.; Fernandez-Salas, I.; Vitek, C.; Paploski, I.; Kitron, U.; Ribeiro, G.; Hanley, K.; Weaver, S.; Vasilakis, N. (2017). Variation in Aedes aegypti Mosquito Competence for Zika Virus Transmission. Emerging Infectious Diseases, 23(4), 625–632. doi:10.3201/eid2304.161484

[13] Song, J.-M. (2016). Advances in novel influenza vaccines: A patent review. Journal of Microbiology, 54(6), 403–412. https://doi.org/10.1007/s12275-016-6176-7

[14] Taylor-Salmon, E., Hill, V., Paul, L.M. et al. Travel surveillance uncovers dengue virus dynamics and introductions in the Caribbean. Nat Commun 15, 3508 (2024). https://doi.org/10.1038/s41467-024-47774-8

[15] Torres-Flores, J. M., Reyes-Sandoval, A., & Salazar, M. I. (2022). Dengue vaccines: An update. BioDrugs, 36(3), 325-336. https://doi.org/10.1007/s40259-022-00531-z

[16] Trivedi, S., & Chakravarty, A. (2022). Neurological Complications of Dengue Fever. Current Neurology and Neuroscience Reports, 22(515–529). https://doi.org/10.1007/s11910-022-01213-7

[17] Wilder-Smith, A. (2019). Dengue vaccine development: Status and future. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 63(1), 40–44. https://doi.org/10.1007/s00103-019-03060-3