



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

"ANALISIS DE LA SITUACION ACTUAL DE LA PRODUCCION
DE VACUNAS EN MEXICO".

**TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION**
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
RUBEN HERNANDEZ FLORES



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado :

Presidente	I.Q. Eduardo Rojo y de Regil
Vocal	Dr. Ana Esther Aguilar Cárdenas
Secretario	M en C. María del Socorro Alpizar Ramos
1er. Suplente	QFB. Joaquín González Robledo
2do. Suplente	M en C. Raúl Lugo Villegas

Sitio donde se desarrolló el tema :

Sistema Bibliohemerográfico de la UNAM y Secretaria de Salud

Nombre completo y firma del asesor del tema

M.en C. María del Socorro Alpizar Ramos



Nombre completo y firma del sustentante

Rubén Hernández Flores



INDICE

	Página
CAPITULO I	
HISTORIA -----	01
CAPITULO II	
BASES INMUNOLÓGICAS DE LAS VACUNAS -----	15
CAPITULO III	
VACUNAS Y EPIDEMIOLOGIA -----	24
CAPITULO IV	
PRODUCCION Y CONTROL DE VACUNAS -----	32
CAPITULO V	
ASPECTOS SOCIALES Y OPERATIVOS DE LAS CAMPAÑAS DE VACUNACIÓN ----	45
CAPITULO VI	
ENFOQUES RECIENTES EN LA OBTENCIÓN DE VACUNAS -----	48
CAPITULO VII	
INVESTIGACIÓN APLICADA PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS EN MEXICO ----	79
CAPITULO VIII	
LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS EN MÉXICO -----	84
CAPITULO IX	
VACUNAS A PRODUCIR -----	86
CAPITULO X	
LAS NUEVAS VACUNAS -----	91
CAPITULO XI	
EL FUTURO DE LOS PRODUCTORES NACIONALES DE VACUNAS -----	95
CAPITULO XII	
LAS "VACUNAS COMESTIBLES" -----	99
CAPITULO XIII	
EL NUEVO REACTOR PARA ELABORAR VACUNAS -----	100
DISCUSION -----	101
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES -----	105

INTRODUCCIÓN

Las vacunas como preparaciones inmunogénicas inocuas obtenidas a partir de agentes infecciosos o tóxicos que, al ser inoculadas a individuos inmunocompetentes, inducen un estado específico de protección contra los efectos nocivos del agente de donde provienen, desde su aparición se han constituido en el primer recurso en la prevención de las enfermedades infecciosas, ya que no sólo han logrado prevenir enfermedades humanas o de animales que antes de su aparición eran verdaderos azotes para la humanidad, sino que una de ellas ha logrado ya la extinción del virus de la viruela, que sin duda fue uno de los agentes infecciosos más peligrosos que se conocieran.

Uno de los avances más significativos en la atención sanitaria de la población lo ha sido la incorporación de las vacunas en la práctica médica. A partir de la disponibilidad de la vacuna antivariolosa desde finales del siglo XVIII y de la vacuna antirrábica a fines del XIX, los importantes avances tecnológicos alcanzados en la producción y aplicación de estos productos han permitido que en la época actual se pueda contender eficazmente contra padecimientos transmisibles causados por agentes patógenos.

El mantenimiento de la salud implica prevenir la aparición de las enfermedades. Durante los primeros millones de años de la existencia del humano, la prevención de la enfermedad fue intentada a través de medidas mágicas como el uso de amuletos, de conjuros o de diversas formas de actos de fe, a consecuencia de la ignorancia total sobre la etiología y la patogenia de las enfermedades.

Durante ese largo periodo, las actividades médicas sólo pudieron enfocarse a la *restauración* de la salud perdida mediante la búsqueda empírica de procedimientos o sustancias terapéuticas. Ese camino fructificó en cuanto a los avances en la cirugía y en la obtención de fármacos, pero pronto se vieron sus limitaciones.

Cuando el ser humano racionalizó que era del todo preferible buscar medidas de *prevención* y que el esfuerzo y los recursos utilizados en ello se recuperarían con creces a consecuencia de su impacto en los ámbitos social, económico y político, se dio uno de los pasos más trascendentes en la historia de la medicina.

El impacto epidemiológico alcanzado a nivel mundial con la aplicación de las vacunas ha sido realmente espectacular, como lo demuestra la disminución significativa de la morbilidad y mortalidad a consecuencia de padecimientos contra los cuales se encuentra a la disposición un producto inmunoproláctico. Hasta antes de la década de los años ochenta, el desarrollo de las vacunas fue un trabajo esencialmente realizado por microbiólogos más que por inmunólogos, panorama que cambió debido al desarrollo de nuevas tecnologías con enfoque inmunológico.

Las llamadas vacunas de nueva generación incluyen a aquellas que no se preparan con un enfoque tradicionalista, es decir, no usan al patógeno completo (virus, bacteria, protozooario) atenuado o muerto. Su desarrollo conjunta la información inmunológica y los avances en las técnicas de biología molecular.

Con este enfoque, las nuevas vacunas sólo incluyen algunas moléculas (nativas o recombinantes), parte de éstas (péptidos sintéticos) o en su defecto, anticuerpos anti-idiotipo que mimetizan alguna estructura original en el patógeno. Entre los factores que han aumentado el interés para este enfoque, destaca la accesibilidad a las técnicas de biología molecular, que ha permitido sobrepasar las limitaciones del enfoque tradicional.

México cuenta con una larga historia sanitaria de aplicación y producción de vacunas. El prestigio logrado por el programa de vacunación es consecuencia de una serie de eventos que confluyeron en la elaboración de vacunas efectivas, de bajo costo, fácilmente aplicables a gran escala y con efectos protectores duraderos.

No puede dejar de mencionarse que los éxitos no hubieran sido posibles sin el esfuerzo conjunto de los distintos sectores ni la adecuada organización de las instituciones de salud que lograron una participación activa y entusiasta de la sociedad para hacer llegar de manera oportuna los biológicos hasta las zonas de más difícil acceso.

Desde 1990 México era uno de los siete países en el mundo autosuficiente en la producción de biológicos y, después de un breve lapso en que dejó de serlo, a partir de 1999 con el proyecto BIRMEX (Biológicos y Reactivos de México), al que se le ha dado prioridad, continúa en el proceso de consolidación, ya que éste es el responsable de las tareas de producir, importar, distribuir y comercializar vacunas, sueros y reactivos para la población mexicana.

Los biológicos en general y las vacunas en especial son productos que están en un proceso continuo de evolución y cambio. Este proceso lo podemos considerar en dos etapas: la primera, cuando se descubre un nuevo agente inmunizante y es necesario desarrollarlo para llegar a ser aplicado y la segunda cuando el producto ya existe y se considera que es conveniente mejorar su inocuidad, su eficacia o lo que concierne a las características de la forma farmacéutica de su aplicación.

El principal objetivo de los productores nacionales ha sido lograr la autosuficiencia en vacunas, la cual es definida como : "la habilidad del gobierno para proveer un suministro estable y sostenible de vacunas de alta calidad que cumplen con la demanda nacional, actual y futura". Los más recientes desarrollos científicos y tecnológicos hacen que se incremente la dificultad para los productores nacionales de permanecer con eficiencia en el mercado para proveer con calidad asegurada, los productos que actualmente satisfacen las necesidades de los programas nacionales de inmunización.

Por lo tanto, los productores nacionales deberán modernizar su tecnología, incrementar los presupuestos e inversiones y los que atienden a mercados relativamente pequeños deberán encontrar la forma para poder competir con grandes productores que tienen ventajas en sus economías de escala.

Por lo anterior, los objetivos del presente trabajo son:

- Evaluar la situación actual de la producción de vacunas en México.
- Analizar el desarrollo de los procesos de inmunización y la problemática de la producción de vacunas en México.

CAPITULO I

HISTORIA

Durante ciertas etapas de la historia de muchos pueblos, algunas enfermedades de tipo infeccioso o carencial disminuyeron ostensiblemente a consecuencia indirecta de la mejoría de sus condiciones generales de vida, tales como mejor alimentación, disponibilidad efectiva de agua potable y medidas correctas para la eliminación de materia fecal. En realidad, estas situaciones nunca fueron permanentes, ya que era suficiente cualquier desequilibrio en la estabilidad de esa sociedad o la llegada de un agente infeccioso nuevo para que se presentaran situaciones francamente desastrosas en la salud. No fue sino hasta hace pocos años que se alcanzaron y conjuntaron las condiciones que determinaron el desarrollo y la disponibilidad de medidas específicas de prevención. Entre las primeras conclusiones empíricas a que llegaron los estudiosos de la salud, estuvo que algunas de las diferencias en la gravedad de los cuadros infecciosos podían relacionarse con el agente causal y que ciertas enfermedades dejan en los sobrevivientes un estado específico de inmunidad ¹.

Estos hallazgos hicieron que hace unos 3,000 años en China, se comenzara a inocular la piel de individuos sanos con las costras secas o el líquido de las pústulas de una forma "favorable" de la viruela en otro niño. Esta medida daba lugar a una infección limitada poco grave con mortalidad muy baja en relación con la producida por un brote epidémico y que posteriormente libraba al sujeto de adquirir la viruela. Esta práctica fue llamada variolización y se extendió en Asia y en particular en el Islam, de donde pasó a Europa en el siglo XVIII, donde por muchos años fue popular en Inglaterra y sus colonias en América. Bajo premisas de esta misma naturaleza cabe mencionar que en 1758, Francis Home en Edimburgo, intentó producir un sarampión benigno en sujetos sin antecedentes de la enfermedad, frotando su piel escarificada con sangre tomada de las lesiones de pacientes en su fase eruptiva.

¹ Escobar GA, Valdespino GJ, Sepúlveda AJ. Vacunas, ciencia y salud. SSA, México 1992. pp 9-27

No obstante que se informa que esta "sarampionización" se usó en 15 niños y que en 7 de ellos se obtuvo un ataque leve de sarampión, la experiencia no tuvo eco y no trascendió en la comunidad médica de la época.

En la época actual esta medida no ha sido totalmente desechada y en algunos países donde la leishmaniasis es endémica se utilizan cepas poco virulentas para "leishmanizar" a los sujetos sin infección previa. Los primeros grandes descubrimientos científicos y médicos que paulatinamente condujeron al hallazgo y desarrollo de medidas de profilaxia específica se llevaron a cabo en el occidente de Europa. Esto ocurrió hasta después del siglo XVII cuando ese continente consolidó su expansión política y económica posterior a los descubrimientos y conquistas de nuevos territorios en África y en América, del renacimiento, de la reforma religiosa y de su cohesión interna al neutralizar la expansión del islamismo que había estado amenazando su integridad. A pesar de las luchas religiosas y nacionales para conformar límites territoriales y de soberanía, se fueron gestando las condiciones de acumulación de la riqueza propiciatorias de la Revolución Industrial, que a su vez hizo que la ciencia floreciera ya que los hombres interesados en el cultivo del conocimiento pudieron tener el ambiente propicio para desarrollar su trabajo.

JENNER, LA VACUNA ANTIVARIOLOSA Y LA ERRADICACION DE LA VIRUELA

La viruela fue una enfermedad infecciosa importante exclusiva del ser humano que solía presentarse con cierta regularidad en forma de brotes epidémicos. La mortalidad del 20 al 40 % de los pacientes y las graves cicatrices o la ceguera que dejaban en los sobrevivientes hicieron que siempre se considerara como un serio problema de la humanidad. Basta recordar que su introducción a México durante la conquista provocó la muerte de un número enorme de los pobladores autóctonos del país, tal vez en el orden de millones, y que sin duda fue el factor decisivo para su derrota.

Se atribuye que la costumbre asiática de variolización fue popularizada en Inglaterra por Mary Wortley M. El procedimiento fue substituido por la vacuna antivariolosa de Edward Jenner (1749-1823), médico inglés que recogió y analizó la observación popular de que los manejadores de vacas mostraban inmunidad a la viruela y que ello se relacionaba con el contagio accidental de una infección benigna del ganado vacuno (vacuna) similar a la viruela humana. Meticulosamente entre 1770 y 1796, Jenner estudió la enfermedad animal y sus efectos en los contagiados y además, experimentalmente la inoculó en niños y para demostrar su eficacia los retó repetidamente con material muy virulento obtenido de pacientes. A partir de 1796 inició la **"vacunación"** de menores de edad y en 1798 demostró que éstos resistieron ventajosamente las epidemias de viruela siguientes, por lo que propuso que el procedimiento se difundiera a toda la población. Jenner observó las primeras reacciones adversas a la vacunación, manifestadas en algunos receptores de su vacuna como reacciones inflamatorias muy serias en el sitio de inoculación; en todos, el antecedente común era que antes habían padecido la enfermedad o habían sido vacunados. A pesar de las críticas y oposiciones que despertó la vacunación jenneriana, exageradamente adversas en las más de las veces, poco a poco el procedimiento se fue difundiendo en Inglaterra, pasó a Europa continental y después al resto del mundo.

Originalmente la vacunación se llevaba a cabo con el líquido ("linfa") de las pústulas de una persona previamente inoculada. Posiblemente en alguno de esos países, el virus vacuno original fue substituido por otro y contra las primeras opiniones de que se haya tratado del virus de la varicela, ahora se considera que se trató de una mutación del virus de la viruela que dio lugar a una cepa atenuada. Por esta razón, el virus vacunal, que no es el de la vacuna ni el de la viruela, se le llama de la vaccinia. La difusión del uso de esta vacuna comenzó a disminuir la incidencia de casos de viruela, aunque con un éxito disparado por las dificultades inherentes a su método de obtención. A fines del siglo XIX se perfeccionó la técnica de multiplicación del virus vacunal en la piel escarificada de bovinos u ovinos. La linfa así producida era suspendida en glicerol y distribuida en capilares de vidrio, dentro de los cuales se conservaba intacta durante 2 a 3 días a temperatura ambiente.

Esta innovación permitió la vacunación de muchos más sujetos, lo cual se incrementó cuando se tuvo la posibilidad de refrigerar la vacuna o todavía más al lograr liofilizarla. En 1958, la URSS propuso ante la Organización Mundial de la Salud la instauración de un programa mundial de erradicación de la viruela, el cual fue aprobado en 1959.

Durante los primeros años se lograron avances importantes pero sin todo el éxito esperado, principalmente a causa de la insuficiencia de vacuna, a deficiencias en su producción y control de su calidad y a la falta de mecanismos adecuados para su conservación y distribución. El programa fue reorganizado entre 1965 y 1967, bajo la responsabilidad del Communicable Disease Center (CDC, ahora Centers for Disease Control) de Atlanta, Georgia, Estados Unidos. Ante todo, se uniformaron las pruebas de potencia, pureza y estabilidad de todos los lotes de vacuna utilizados y bajo estas bases se promovió su producción en los países de áreas endémicas para complementar la abastecida por países y compañías productores. En pocos años se incorporaron nuevos enfoques que mejoraron la eficiencia del programa: la vacunación rápida de muchos sujetos con el uso de la jeringa de aplicación múltiple a presión (jet injector gun), el ahorro de vacuna con el empleo de una aguja bifurcada que por capilaridad toma 0.0025 mL de suspensión y la disminución en gasto y tiempo empleados en vacunar, al determinarse que no era indispensable limpiar previamente el sitio de inoculación con alcohol o jabón.

Al inicio del programa se tuvo la meta de vacunar el 80 % de la población mundial, pero los primeros resultados mostraron que para interrumpir la cadena de transmisión era suficiente con alcanzar una cobertura mucho menor. En 1967, William H. Foece trabajando en Nigeria demostró que para controlar la viruela era suficiente identificar los casos, aislar a los pacientes y vacunar intensivamente la población en contacto.

Esta estrategia de "confinamiento-seguimiento" aceleró los progresos de la campaña de erradicación, ya que significó un muy considerable ahorro de recursos financieros y humanos. Pronto se vieron los resultados de los esfuerzos internacionales conjuntos y el último caso de viruela en el mundo se presentó en Africa, en el puerto de Merka, Somalia, el 26 de octubre de 1977.

Con respecto a México, la vacuna contra la viruela llegó a Mérida, Yucatán el 28 de junio de 1804, traída por Francisco Xavier Balmis como parte del encargo del rey Carlos IV de España de difundirla en el Imperio Español. La llamada *Expedición Filantrópica de la Vacuna* partió de la Coruña en 1803 con 22 niños expósitos en los que sucesivamente se iba inoculando el virus de brazo en brazo. Antes de llegar a Yucatán, la expedición estuvo en Puerto Rico, Venezuela y Cuba y ya en la península, pasaron por Campeche, después a Veracruz y de allí a Puebla y México. Enseguida, de esta ciudad se trasladaron a las más importantes de la época: San Luis Potosí, Zacatecas, Guanajuato, Guadalajara, Oaxaca y Chiapa de Corzo, antes de que Balmis partiera rumbo a las Filipinas con 26 niños mexicanos ².

La vacuna se continuó conservando en humanos en la ciudad de México bajo el cuidado sucesivo de José Miguel Muñoz desde 1804 hasta 1842, su hijo Luis Muñoz entre 1842 y 1872, Fernando Malanco de 1872 a 1898 y a partir de ese último año, Joaquín Huici y Francisco de P. Bernaldez. Desde luego estas medidas preventivas surtieron efecto, aunque no todo el deseable ya que las convulsiones políticas que afectaron al país gran parte del siglo XIX, las limitaciones legales de la Constitución Federalista de 1857 y la Revolución de 1910, impidieron alcanzar coberturas amplias de vacunación. Angel Gaviño Iglesias, en 1868, trajo de Francia el virus de la vaccinia que finalmente se usó para la producción masiva de la vacuna.

En 1912 en Mérida, Yucatán, se fundó el primer laboratorio oficial de producción de linfa vacunal en gran escala en bovinos, iniciándose su uso en esa región del país. Ese mismo año, por iniciativa de Alfonso Pruneda, se aprobó que en todo el territorio nacional se utilizara la vacuna obtenida en bovinos. La vacuna se preparó a partir de 1916 bajo la responsabilidad de Braulio Ramírez en el Instituto Bacteriológico Nacional, que había sido fundado en 1905 por Gaviño Iglesias y ubicado en esa época en Jalapa, Veracruz, debido a los problemas causados por la Revolución de 1910. En 1918 el Instituto se reinstaló en Popotla, entonces una población aledaña a la Ciudad de México, y en 1921 se le cambió el nombre a Instituto de Higiene.

² Kumate-Rodríguez J. Aportaciones mexicanas en vacunas. Boletín Mensual Epidemiología, 1987,2(8): 89-91

En 1926 se ratificó el decreto presidencial que obligaba la vacunación contra la viruela y se iniciaron campañas de profilaxia masiva, reforzadas por la intensa participación de las Brigadas Sanitarias Móviles a cargo de Miguel E. Bustamante. En 1943, la naciente Secretaría de Salubridad y Asistencia organizó una comisión contra la viruela encabezada por Gustavo Viniegra que en 1950 se transformó en la Dirección General de la Campaña contra la Viruela a cargo de Carlos Calderón y Heliodoro Celis. La intensa vacunación en todo el país, no carente de serios tropiezos por la ignorancia y desconfianza de muchos padres de familia, culminó exitosamente cuando en 1951 se presentó el último caso de viruela en México en una joven de 16 años de nombre Victorina Torres, residente de Tierra Nueva en el estado de San Luis Potosí. Con este logro, México fue el primer país latinoamericano en erradicar la viruela, aunque la vacuna siguió elaborándose hasta 1976 en el Instituto Nacional de Higiene (así llamado desde 1956) de la Secretaría de Salud.

PASTEUR Y LAS VACUNAS ATENUADAS

Después de la vacuna antivariolosa de Jenner debió de transcurrir casi un siglo para que se dispusieran de nuevas preparaciones profilácticas. Una vez que Louis Pasteur (1822-1895) en Francia, postuló su teoría microbiana de las enfermedades, se inició la búsqueda sistemática de los agentes responsables. Gracias a sus trabajos y a los de Robert Koch en Alemania, se obtuvieron los primeros cultivos bacterianos y se definieron a las responsables de algunas entidades clínicas tanto de animales como del hombre.

Hacia 1880 Pasteur se involucró en el estudio del cólera de las gallinas, enfermedad aguda causada por la bacteria ahora conocida como *Pasteurella multocida*, que les produce debilidad, erizamiento de las plumas, flojedad de las alas, diarrea, somnolencia y muerte. Inicialmente encontró que el envejecimiento de los cultivos bacterianos conducía a que perdieran su capacidad patogénica, ya que las gallinas inoculadas con ellos no desarrollaban la enfermedad, pero que si las mismas eran después retadas con bacterias virulentas, tampoco la presentaban.

La interpretación de Pasteur fue que el cultivo prolongado transformaba de alguna forma a la bacteria y la hacía perder la propiedad de causar una enfermedad grave, no así su capacidad de inducir inmunidad. El fenómeno fue llamado atenuación y en 1881 lo aplicó al caso del ántrax, enfermedad septicémica mortal del ganado, especialmente del lanar , causada por el desarrollo de las esporas de la bacteria aerobia *Bacillus anthracis*.

Pasteur cultivó a la bacteria a 42°- 43° C por tiempos diferentes y obtuvo productos con grados de virulencia diversos que utilizó para inocular animales susceptibles, primero con un cultivo de muy baja virulencia y 12 días después con otro de virulencia un poco mayor. Todos los animales tratados resistieron la inoculación de bacterias virulentas, no así los animales testigo no sujetos a ese proceso. Pasteur llamó vacuna a los cultivos usados para producir inmunidad como homenaje a Jenner y el término ha quedado para designar cualquier tipo de preparación usada con ese propósito. En 1883, Pasteur obtuvo un nuevo triunfo con la erisipela porcina, causada por *Erysipelothrix rhusopathie*, el cual fue atenuado no por cultivo, sino al pasarlo por conejos.

LA VACUNA ANTIRRABICA

Entre 1880 y 1885 Pasteur junto con sus discípulos Pierre Paul Emile Roux y Charles Chamberland, trabajaron en la atenuación del virus de la rabia. A partir del tejido nervioso de perros que habían muerto por rabia, obtuvieron un filtrado donde se podía demostrar que aún estaba el agente ("virus de la calle"), ya que aunque no era cultivable, transmitía la enfermedad al inyectarse en perros sanos. Después lograron establecer que el agente podía multiplicarse localmente si era inoculado directamente en el cerebro y la médula espinal de animales y eligieron conejos para sus experimentos. Al pasar sucesivamente el virus por el cerebro de conejos, obtuvieron un "virus fijo" con un periodo de incubación constante de siete días. A partir de estos hallazgos establecieron un método de atenuación del virus consistente en la desecación a temperatura ambiente de la médula espinal de conejos muertos por la infección.

La atenuación fue progresiva, dependiendo del período de secado, hasta que en dos semanas perdió toda su virulencia. Los perros pudieron protegerse en un lapso de 15 días contra la forma más virulenta del virus cuando recibían dosis diarias de virus cada vez menos atenuado. Esta demostración de que el virus fijo atenuado inducía inmunidad en un período menor que el que toma el virus de la calle en llegar al sistema nervioso central, dio lugar a que se propusiera su uso para el tratamiento de la rabia. La historia registra el nombre de Joseph Meister de 9 años de edad quien después de ser mordido repetidamente por un perro rabioso, fue tratado con una serie de 13 inoculaciones del virus fijo cada vez menos atenuado a partir del 6 de julio de 1853. El éxito en este primer caso, seguido por muchos otros más, hizo que el uso de esta vacuna antirrábica se extendiera en el mundo entero,

Para citar un solo ejemplo de su eficacia, el Instituto Pasteur de París informó que entre 1888 y 1985 aplicó el tratamiento a 66,107 personas, de las cuales sólo se fracasó en 151, la última en 1921. La vacuna antirrábica atenuada de Pasteur ya no se usa más. En 1911, en Inglaterra David Semple utilizó virus fijo obtenido en cerebro de conejo inactivado con fenol, aunque más tarde ese compuesto se substituyó con beta-propiolactona. Aunque se confirmó que esta vacuna protegía y que carecía del problema de una posible reversión del virus, todavía era peligrosa porque podía inducir en el receptor problemas de desmielinización en una proporción de hasta 1 en 2844 vacunaciones a causa de la mielina proveniente del cerebro del conejo. En 1955, E. Fuenzalida en Chile, propuso el uso de una vacuna obtenida en el cerebro de ratón lactante que por carecer de mielina podía abatir tales accidentes post-vacunales.

Esta vacuna es barata en cuanto a su producción y su estandarización es sencilla, por lo que actualmente es la vacuna antirrábica que más se utiliza en la mayor parte del mundo. Durante una época, en los países con mayores recursos, se prefirió el empleo de una vacuna producida en embrión de pato desarrollada en 1948 por Hilary Koprowski con una cepa de virus (flury) obtenida de un caso humano, pero su ineficacia hizo que se le abandonara en cuanto se dispuso de una vacuna mejor.

La vacuna en cultivos de células humanas diploides WI-38, que por desgracia tiene rendimiento ineficiente, es altamente eficaz y como ejemplo de ello se puede relatar lo acontecido en Irán entre 1975 y 1976, cuando 45 personas mordidas por animales rabiosos fueron vacunadas con este producto, acompañado de antisuero. Aunque el intervalo entre mordedura y vacunación varió entre 32 horas a 14 días, todos los receptores desarrollaron anticuerpos y ninguno murió de rabia. Ahora se están utilizando células de la línea Vero y se experimenta activamente con fracciones del virus que seguramente terminarán desplazando a las vacunas con virus completo.

En México, la vacuna antirrábica con el virus fijo de Pasteur fue traída directamente de París en 1888 por Eduardo Liceaga, producida en la ciudad de México y aplicada por primera vez en 1888. Es de destacar que en ese mismo año, Miguel Otero Arce logró en San Luis Potosí, duplicar el trabajo de Pasteur y obtener un virus fijo de la rabia ya partir de él una vacuna atenuada. En 1903, por iniciativa de Liceaga, se fundó el Instituto Antirrábico con el propósito de preparar y aplicar la vacuna pasteuriana y al integrarse en 1939 al Instituto de Higiene, se comenzó a preparar la vacuna de Semple. Desde 1960, la vacuna antirrábica de Fuenzalida se produce en el Instituto Nacional de Virología de la Secretaría de Salud.

VACUNAS BACTERIANAS

Pasteur dejó una escuela fructífera por la cual numerosos investigadores intentaron y lograron desarrollar vacunas contra enfermedades bacterianas diversas tanto de animales como humanas. En los primeros años se siguió utilizando únicamente el enfoque pasteuriano de atenuación de cepas patogénicas y dos de sus discípulos, en trabajos independientes, el español Jaime Ferran en 1884 y el ruso Waldemar Wolf Haffkine en 1889, obtuvieron sendas vacunas atenuadas contra el cólera. Por desgracia el uso de esas preparaciones cursó con reacciones secundarias serias que impidieron que se continuara con su aplicación rutinaria. Una innovación de trascendencia extraordinaria en la elaboración de vacunas fue el uso de gérmenes muertos por calor.

El primer intento registrado con resultados positivos fue realizado en 1884 en los Estados Unidos por Daniel Elmer Salmón y Theobald Smith para una salmonelosis de las palomas.

En cuanto a humanos, no es claro quienes utilizaron por primera vez una vacuna bacteriana muerta por calor, ya que el mérito puede ser de los alemanes Richard Pfeiffer y Wilhelm Kolle o del inglés Almroth Edward Wright, en ambos casos con *Salmonella typhi* en experimentos realizados entre 1895 y 1896. Durante todo el fin del siglo XIX y principios del XX se hicieron infinidad de intentos para obtener vacunas con las bacterias que se habían identificado como agentes causales de enfermedades para el hombre. Desde luego, las primeras vacunas fueron para las enfermedades agudas de gran impacto epidemiológico y en casi todas se trabajó con gérmenes muertos. Primero, las ya mencionadas para la fiebre tifoidea de Pfeiffer y Kolle y de Wright. Para el cólera, entre 1895 y 1896 hubo intentos independientes a cargo de Wright, de Kolle y de Haffkine.

También Wright trabajó en esta época en una vacuna contra la brucelosis. La prevención de la peste se intentó en 1897, tanto por Haffkine en la India, como por Amadeo Lustig en Italia. Una vacuna para la disenteria bacilar fue buscada en 1901 por Kiyoshi Siga y Walter Kruse.

También de esta misma época provienen las primeras vacunas vivas contra la tuberculosis, tanto la obtenida en 1890 por A. Maffucci en Italia con *M. tuberculosis* atenuado, como la muy curiosa de F. Friedmann por 1903, con una micobacteria de reacción cruzada aislada de una tortuga marina. Los resultados obtenidos con estas primeras preparaciones vacunales fueron diversos y a veces contradictorios debido a problemas médicos, técnicos y logísticos.

La administración del producto podía ser muy molesta y como ejemplo extremo se puede citar la vacuna de Haffkine para la peste, que consistía en la inyección intramuscular de volúmenes entre 0.5 y 4 mL, dependiendo de la talla y la edad del sujeto por vacunar.

Las reacciones secundarias causadas por el efecto de componentes del mosaico bacteriano, necesariamente incluidos en la preparación, podían llegar a ser muy serias: temperaturas de 38° a 40° C, inflamación local, cefalalgia, vómito y debilidad general prolongada.

Además, su uso no era precedido por estudios de la inmunidad generada por la vacuna en estudios de campo en comparación de un grupo testigo, sino únicamente se evaluaban a través del número de casos detectados en el grupo tratado. Tampoco eran sistemáticamente valorados la duración de la inmunidad conferida, ni los efectos a largo plazo de su uso. A pesar que investigadores como Haffkine desde 1893 intentaron realizar estudios de campo, al respecto, sólo se restringieron a poblaciones reducidas, sin grupos testigo adecuados y sin medios y recursos para constatar si efectivamente se había alcanzado la protección esperada. Estos defectos en la planeación y evaluación impidieron llegar a conclusiones finales que pudieran establecer recomendaciones para el uso general de las vacunas.

Paulatinamente, las vacunas comenzaron a tener un tremendo impacto en la sociedad, no sólo entre los médicos y el personal de salud, sino también en la población general. Además de algunas confusiones conceptuales entre el valor preventivo y el terapéutico de las vacunas, se generaron amplias expectativas en cuanto a sus bondades y aun se llegó a exigir a los investigadores en el área que se dedicaran a buscar vacunas contra todo tipo de enfermedades, inclusive para las de etiología no infecciosa. Estos excesos fueron en parte propiciados por los investigadores mismos y como ejemplo está el de Wright que fervientemente impulsó el uso de "autovacunas" para el tratamiento de procesos piógenos. Su enfoque consistía en cultivar un producto de la lesión infectada del paciente, aislar las bacterias, sembrarlas en caldo, separarlas, lavarlas y suspenderlas a una cierta concentración. Una vez muertas con calor, eran inoculadas intradérmica o subcutáneamente en el mismo paciente. A pesar de haberlas usado durante unos 30 años, ni Wright ni sus seguidores nunca realizaron un estudio longitudinal, controlado, doble ciego, que sustentara sus afirmaciones acerca de la bondad de estas preparaciones.

La literatura correspondiente está restringida a la narración de resultados en casos aislados, los cuales deben considerarse anecdóticos y no como sustentantes de la eficacia del procedimiento. Por desgracia, un siglo después, muchos médicos siguen considerando estas propuestas como ciertas y preparan y utilizan autovacunas en la terapia de cuadros infecciosos de repetición, las cuales no sólo son inefectivas, sino también tienen el riesgo de ser potencialmente capaces de romper los mecanismos de tolerancia inmunológica contra los propios componentes del sujeto y dar lugar a cuadros de autoinmunidad.

EL BACILO DE CALMETTE Y GUERIN Y LA TUBERCULOSIS

La preparación vacunal conocida como BCG fue desarrollada por Albert Calmette y Camille Guerin en trabajos realizados en Francia desde 1906 con una cepa de *Mycobacterium bovis*. Descubrieron que el cultivo prolongado de la bacteria en un medio con papa glicerizada y bilis de buey modificaba su patogenicidad y después de llevar a cabo su subcultivo cada 3 semanas, durante un lapso de 13 años, obtuvieron una cepa atenuada y estabilizada que podía usarse como vacuna contra *M. tuberculosis*, ya que ambas especies antigénicamente son casi idénticas. Las pruebas iniciales en humanos se hicieron a partir de 1921 por B. Weill-Halle y R. Turpin con la administración oral de la vacuna, vía que cambiaron a la subcutánea en 1923 debido a la variabilidad en los resultados obtenidos. La presencia ocasional de abscesos fríos y cicatrices desagradables motivaron que Arvid J. Wallgren en Suecia comenzara a usar la vía intradérmica.

En las primeras décadas de su uso, el BCG sólo se administraba en individuos que no eran reactores cutáneos a la tuberculina, es decir aquellos no inmunes a consecuencia de la primoinfección con *M. tuberculosis*. La tuberculina fue preparada originalmente por Koch en 1890 mediante la extracción con glicerina de los productos solubles contenidos en cultivos de *M. tuberculosis*.

Su fracaso como agente terapéutico para la tuberculosis no fue obstáculo para que más tarde se le empleara en intradermorreacciones para distinguir a sujetos resistentes (tuberculino positivos) de susceptibles (tuberculino negativos) y estos últimos, candidatos para recibir la vacuna. Años después, Charles Mantoux estandarizó su uso intradérmico y Florence Barbara Seibert obtuvo el derivado proteínico purificado (PPD) al precipitar con sulfato de amonio la tuberculina de Koch, que es el reactivo que actualmente se usa para las pruebas cutáneas.

La eficacia de la vacunación con BCG contra la tuberculosis fue inicialmente demostrada en grupos humanos pequeños, principalmente estudiantes, en los que se encontró que los vacunados resistieron totalmente los brotes epidémicos o el contacto accidental con dosis masivas de bacilo.

En la elaboración de la vacuna es crítico el correcto mantenimiento de la cepa vacunal, como tristemente se demostró por el llamado desastre de Lübeck, en el cual la contaminación de la vacuna BCG con *M. tuberculosis* virulento, provocó que de 251 niños vacunados, 72 murieran por tuberculosis, 135 tuvieron manifestaciones clínicas y 44 se tornaron tuberculino-positivos.

A lo largo del tiempo, cada laboratorio ha mantenido en forma diferente la cepa BCG original o alguno de sus subcultivos, lo que ha conducido a que no todas las cepas dispersas en el mundo sean microbiológicamente idénticas. Esto sin duda contribuyó en parte, a la inconsistencia en los resultados de protección obtenidos en los ensayos a largo plazo que se hicieron en un número importante de participantes, para buscar la efectividad de la vacuna (distintas comunidades en Estados Unidos en 1936, 1937, 1947 y 1950, en la India en 1936 y 1968, en Puerto Rico en 1949 y en Inglaterra en 1950). Desde luego, esto no excluye la intervención de otros factores como la forma de su administración y de las características epidemiológicas, ambientales e inmunológicas de la población donde fueron hechos los estudios. No obstante, en la época actual no hay dudas importantes sobre las ventajas del uso del BCG y que más del 70 % de los niños del mundo la reciben actualmente.

La tuberculina llegó a México en 1891 y fue Eduardo Liceaga quien la empleó con fines terapéuticos en la tuberculosis. La primera cepa de BCG en México fue traída en 1931 por Fernando O. Caranza y en 1948, Alberto P. León trajo la cepa que se utilizó para producir vacuna BCG líquida en el Instituto BCG. En el decenio de los años cincuenta, se iniciaron campañas masivas de vacunación, pero por desgracia hubo una época de impugnaciones graves a su uso, basadas más en suposiciones sin fundamento sólido que en evidencia científica. Como consecuencia, las metas de cobertura originalmente previstas tardaron en alcanzarse y en la actualidad, se mantiene la política de vacunación con BCG en edades tempranas como medida profiláctica para evitar las complicaciones de la primoinfección tuberculosa. Desde 1971, la vacuna BCG se prepara en su forma liofilizada en el Instituto Nacional de Higiene con la cepa Danesa 1331.

CAPITULO II

BASES INMUNOLÓGICAS DE LAS VACUNAS

Concepto de vacunación

La vacunación consiste en la inducción y producción de una respuesta inmunitaria específica protectora (anticuerpos y/o inmunidad mediada por células) por parte de un individuo sano susceptible como consecuencia de la administración de un producto inmunobiológico, la vacuna, que puede estar constituida por un microorganismo, una parte de él, o un producto derivado del mismo (antígenos inmunizantes) con objeto de producir una respuesta similar a la de la infección natural, pero sin peligro para el vacunado. Se basa en la respuesta del sistema inmunitario a cualquier elemento extraño (antígeno) y en la memoria inmunológica ³.

Respuesta inmune y vacunas

Los tres elementos claves de la respuesta inmunológica son: las células presentadoras de antígenos (CPA), los linfocitos T (Th0, Th1, Th2, Tc) y los linfocitos B.

Las células presentadoras de antígenos más importantes son las células dendríticas, que se distribuyen por todos los órganos del cuerpo, aunque son más abundantes en el sistema linfoide. En los ganglios linfáticos, se concentran en las áreas ricas en células T, para facilitar la activación de estas últimas. Otras células presentadoras de antígenos son los macrófagos y las células B activadas. Las células foliculares dendríticas se encuentran en los folículos linfoides y son capaces de mantener los antígenos en su superficie, cuando están recubiertos por anticuerpos o complemento, por medio de receptores para Fc y C3, durante mucho tiempo.

³ Definición tomada de la dirección electrónica: <http://www.biomed.net/biomed/R21/noticia3.htm>

Cuando el antígeno es captado por las células dendríticas circulantes, éstas emigran a las áreas T de los órganos linfáticos o del bazo y, después de procesarlo en su citoplasma, le presentan a los linfocitos CD4, en la hendidura que forman las dos cadenas de HLA de clase II. El reconocimiento del antígeno por el linfocito CD4 es totalmente específico, debido a que las cadenas a y b del receptor del linfocito T (TCR) poseen una región variable (V) similar a las de las inmunoglobulinas.

La intensidad y características de la respuesta inmunológica dependen, en gran medida, de la naturaleza del antígeno, la concentración del mismo y la vía por la que se administra. El estímulo de los linfocitos CD4 por algunos antígenos da lugar a una respuesta TH1, caracterizada por la secreción de interleucina 3, GM-CSF, gamma interferón, interleucina 2, interleucina 12 y factor de necrosis tumoral (FNT-a).

Esta respuesta origina una población de linfocitos citotóxicos (Tc), que es fundamental en la defensa y aclaramiento de infecciones producidas por microorganismos intracelulares, como bacterias, protozoos y virus. Los linfocitos CD8 citotóxicos así generados, reconocen a los microorganismos intracelulares cuando se presentan en la superficie celular junto a los HLA de clase I. Esta respuesta citotóxica está dirigida contra un gran número de péptidos del agente infeccioso, lo que impide el escape de éste por variación antigénica.

Otros antígenos desencadenan una respuesta TH2 al ser reconocidos por los linfocitos CD4. En este caso se produce una secreción de interleucina 3, GMCSF, interleucina 4, interleucina 5, interleucina 6, interleucina 10 e interleucina 13. Esta respuesta favorece la producción de anticuerpos que median la destrucción de organismos extracelulares. Los anticuerpos neutralizantes previenen, además, las infecciones por algunos virus y otros microorganismos al neutralizarlos antes de que alcancen el receptor celular y puedan entrar en la célula. Los anticuerpos, sin embargo, pueden contribuir a la destrucción de células infectadas por virus que expresan el antígeno en su superficie, por dos mecanismos: citotoxicidad dependiente de anticuerpos, y lisis de las células por anticuerpos más complemento.

Es característico que los anticuerpos estén dirigidos contra unos pocos epítopos del antígeno, a diferencia de la respuesta celular. Hay una regulación recíproca entre las respuestas TH1 y TH2. Así, la IL-12 favorece la respuesta TH1 e inhibe la respuesta TH2, mientras que la IL-4 tiene el efecto contrario.

A la vista de estos hechos, es importante seleccionar los antígenos de la vacuna para generar las respuestas deseadas. Las vacunas dirigidas a prevenir infecciones intracelulares, como la malaria, infección por VIH, u otros virus, deben ser capaces de generar respuestas citotóxicas. Por el contrario, una respuesta humoral vigorosa puede neutralizar las toxinas de algunos gérmenes (difteria y tétanos) o neutralizar virus circulantes, como los enterovirus.

En algunos casos, ambas respuestas parecen contribuir a la defensa de la infección. Así, los anticuerpos frente al virus varicela-zoster protegen al sujeto de la primoinfección (varicela) tras la vacunación, habiéndose demostrado una correlación entre los títulos de los mismos y el grado de protección. Sin embargo, algunas personas vacunadas que pierden los anticuerpos con el tiempo, no adquieren la infección al entrar en contacto con el virus, lo que demuestra la importancia de la inmunidad celular.

Memoria inmunológica

El reconocimiento del antígeno por el linfocito CD4 no sólo desencadena la respuesta inmune activa, sino que da lugar a la memoria inmunológica, que protegerá al individuo frente a ulteriores exposiciones a este antígeno. Es uno de los fenómenos más apasionantes de la inmunología, que, sin embargo, tiene muchos puntos por aclarar.

Uno de los dilemas más importantes es si la memoria inmunológica se debe a células con una vida extraordinariamente larga, que persisten sin ningún estímulo, o si por el contrario, se necesitan estímulos antigénicos para su mantenimiento.

Actualmente, se piensa que los mecanismos de la memoria inmunológica son distintos para la célula T y la célula B. Cuando los linfocitos CD4 y CD8 reconocen a un antígeno pasan por tres fases: 1) activación y expansión clonal; 2) muerte de las células activadas; y, 3) formación de células T de la memoria. La mayoría de las células T activadas, una vez que cumplen su función, tienen que ser destruidas ya que, debido a las potentes linfocinas que secretan, representan un peligro para el organismo.

Esta destrucción se realiza por muerte celular programada o apoptosis, cuando la célula activada expresa la molécula Fas (CD95) en su superficie, que se une a su ligando (FasL) expresado en otras células T, que median la destrucción. Un pequeño porcentaje de células sobrevive y origina una población estable de células de memoria.

Cuando hay re-exposición al antígeno, se produce una respuesta acelerada de las células T que sufren una gran expansión clonal, muy superior a la del primer contacto, convirtiéndose rápidamente en células efectoras muy eficaces (respuesta secundaria). Sin embargo, los mecanismos íntimos por los que se forman las células de memoria no se conocen. El más convencional es el conocido como diferenciación lineal, según el cual el estímulo antigénico da lugar a células efectoras de las que, a su vez, derivan las células de memoria.

Este mecanismo tiene que comprender necesariamente un medio capaz de discriminar entre las células que tienen que morir y las que tienen que permanecer como células de memoria. Se ha propuesto que el balance entre células efectoras y células de memoria depende del nivel de estimulación antigénica. Así, si el estímulo antigénico es demasiado intenso y mantenido, las células se van activando de forma lineal y haciéndose susceptibles a la apoptosis, hasta que finalmente se destruyen todas, sin posibilidad de que se formen células de memoria. Según este modelo, la formación de células de memoria estaría condicionada a una sobrecarga antigénica limitada. En apoyo de esta teoría, se ha demostrado que la administración de una gran dosis de virus de coriomeningitis linfocitaria a ratones adultos induce una activación masiva de células CD8 específicas, que en pocos días desaparecen, haciendo al animal tolerante al virus (tolerancia por agotamiento).

Este mismo fenómeno puede inducirse experimentalmente con las CD4 cooperadoras, utilizando antígenos proteicos solubles. No se sabe si estos hechos pueden ocurrir tras la infección natural pero, si el modelo es válido para las personas, la cantidad de antígeno administrada en la vacuna podría ser crucial.

Otra cuestión importante es si la población de células de memoria que se forma tras la primera exposición al antígeno permanece estable durante mucho tiempo sin estímulos antigénicos repetidos. Actualmente hay varios hechos y experimentos que sugieren que las células de memoria CD8 pueden mantenerse durante largos periodos sin estímulo antigénico.

Por ejemplo, se ha demostrado citotoxicidad frente al virus de la vacuna de la viruela en personas vacunadas 30 años antes, pertenecientes a poblaciones en las que se dejó de vacunar y en las que, por tanto, no ha habido circulación del virus, que pueda haber actuado como refuerzo. En el caso de los linfocitos CD4, la persistencia de células de memoria parece depender de un estímulo mantenido, como en el caso de las células B, que se presenta más abajo.

Cuando un individuo se expone a un antígeno, que da lugar a una respuesta TH2, por primera vez, se produce una respuesta primaria de anticuerpos. Esto es, aparecen de forma lenta, anticuerpos de clase IgM y poco después de IgG y del resto de inmunoglobulinas.

Ante una exposición posterior al mismo antígeno se produce una respuesta secundaria caracterizada por: a) aparición más rápida; b) predominio de la globulina IgG frente a la IgM; c) títulos mucho más altos; y, d) anticuerpos con más afinidad por el antígeno. Esta respuesta secundaria se debe a células de memoria CD4 y B, características de los antígenos dependientes de las células T, que se forman tras la primera exposición.

Hay bastantes datos que apoyan el papel primordial de los centros germinales en la formación de células B de la memoria. Además, la diferenciación no parece ocurrir de forma lineal, como en el caso de las células T de memoria.

Una vez que la célula B se activa por un antígeno dependiente de la célula T, puede tomar dos caminos diferentes – hacia célula plasmática o hacia célula de memoria – dependiendo de diferentes factores o de distinto microambiente.

La supervivencia a largo plazo de las células B de memoria está en relación con un estímulo antigénico mantenido. Se ha visto que las células foliculares dendríticas son capaces de mantener atrapado el antígeno en su superficie, sin modificarlo, durante largos periodos de tiempo. La persistencia de la memoria inmunológica humoral es esencial para la supervivencia de la especie. La madre puede transferir anticuerpos al feto por vía transplacentaria, protegiéndole frente a diversos agentes que podrían ser letales durante un periodo de susceptibilidad especial por la inmadurez de su sistema inmune.

La respuesta inmunológica frente al antígeno inmunizante es específica y depende, entre otras cosas, de la naturaleza de aquél. Algunos antígenos, como los polisacáridos que forman las cápsulas de muchas bacterias comunes (neumococo, H. influenzae tipo b, *Neisseria meningitidis*, etc.) estimulan directamente a la célula B, sin ninguna intervención del linfocito T (antígenos independientes de la célula T). La estimulación se hace mediante la unión del antígeno a las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B.

Sólo unos pocos clones de linfocitos B –aquellos cuyas inmunoglobulinas son capaces de reconocer específicamente al antígeno– se activan, proliferan y se diferencian a células plasmáticas que secretan anticuerpos. En este caso, no se generan células de la memoria, por lo que no se produce refuerzo de la inmunidad específica ni respuestas secundarias de anticuerpos con las dosis de recuerdo de vacuna. Además, los antígenos polisacáridos, son poco inmunógenos en niños menores de 18 meses de edad. Esto es debido a la inmadurez del sistema inmunológico, incapaz de secretar IgG2, que es la subclase de inmunoglobulinas que de forma preferente vehiculiza los anticuerpos frente a aquellos antígenos.

Para obviar los problemas anteriores se ha procedido a conjugar los antígenos polisacáridos a diferentes proteínas, como el toxoide tetánico; diftérico; el mutante atóxico de toxina diftérica, CRM197; y la proteína externa de la membrana del meningococo. Así han surgido las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b y de neumococo. La conjugación con una proteína tiene varios efectos: a) conversión del antígeno independiente de célula T en un antígeno dependiente de célula T; b) inmunogenicidad desde los primeros meses de vida; c) generación de células de memoria; y, d) respuestas secundarias y efecto refuerzo cuando se administran dosis de recuerdo.

Adyuvantes

Un adyuvante inmunógeno puede ser definido como cualquier sustancia que incorporada a una vacuna, acelera, prolonga o potencia la respuesta inmunogénica frente a la misma. Tienen gran importancia y se diferencian de las proteínas transportadoras o carriers (proteínas extrañas que se unen a un antígeno no inmunógeno para convertirlo en inmunógeno) en que no forman uniones estables con el inmunógeno.

Los adyuvantes son básicamente necesarios en la inmunización inicial mientras que los acarreadores (del inglés, carriers) se necesitan tanto en la respuesta primaria como en las sucesivas. La mayoría de las nuevas vacunas compuestas por subunidades antigénicas altamente purificadas son muy seguras pero de menor inmunogenicidad que otras vacunas con más impurezas. Esta inmunogenicidad puede ser potenciada por los adyuvantes.

La utilización de estos compuestos puede tener otras ventajas: a) inmunización eficaz de personas con capacidad inmune disminuida, como neonatos, ancianos y personas inmunodeprimidas; b) elaboración de vacunas con menos cantidad de antígeno y, por tanto, más aptas para crear vacunas combinadas; y, c) menor número de dosis de recuerdo.

Uno de los primeros adyuvantes, desarrollado por Freund hace más de 50 años, está compuesto por una emulsión de aceite en agua con micobacterias muertas (adyuvante completo de Freund), que no se ha llegado a utilizar en la práctica clínica. Sin embargo, el adyuvante incompleto (sin las micobacterias) se usó en vacunación antigripal en el Reino Unido.

En la actualidad, los únicos adyuvantes que se utilizan son los compuestos de aluminio (hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio), pero existen otros con propiedades muy interesantes, algunos de los cuales están en fase de evaluación como: componentes bacterianos naturales o sintéticos (lípidos A de las endotoxinas bacterianas y dipéptidos de muramilo); adyuvantes particulados, (complejos inmunoestimulantes, liposomas y bioesferas degradables); emulsiones oleosas, (saponinas y escualenos) y, otros adyuvantes sintéticos, como los copolímeros de bloqueo no-iónico.

Los adyuvantes actúan mediante tres mecanismos: 1) "Efecto depot", por el que los adyuvantes de aluminio, las emulsiones oleosas y los liposomas o microesferas, mantienen al antígeno atrapado en el sitio de la administración de la vacuna, permitiendo un estímulo inmune prolongado. Este efecto es particularmente importante cuando se utilizan pequeños antígenos solubles que podrían ser aclarados rápidamente. Además el mismo "efecto depot" impide una liberación masiva del antígeno, que podría dar lugar a tolerancia inmune, y causar una respuesta inflamatoria local que atrae a macrófagos y a otras células presentadoras de antígenos. 2) Mejorar la presentación del antígeno a las células APC y actuando como coestimuladores de los macrófagos, como en el caso de los iones de aluminio, liposomas y copolímeros de bloqueo no-iónico. 3) Induciendo la secreción de citocinas que actúan sobre los linfocitos T y B.

Algunos adyuvantes, como el ión aluminio, generan exclusivamente respuestas TH2, siendo muy útiles cuando se quieren obtener títulos de anticuerpos muy elevados, que neutralicen toxinas (los toxoides tetánico y diftérico) o virus, antes de que se adhieran al receptor celular (vacuna de hepatitis).

Por el contrario, otros adyuvantes como los péptidos de muramilo vehiculizados en aceite, el lípido A de las endotoxinas y el adyuvante completo de Freund estimulan preferentemente respuestas TH1 que dan lugar a citotoxicidad. En el mismo sentido, las saponinas, los complejos estimulantes inmunes y los liposomas, desencadenan respuestas citotóxicas restringidas a los HLA-I, aptas para destruir virus u otros organismos intracelulares.

Los adyuvantes derivados de las bacterias, como el lípido A y los péptidos de muramilo de la pared celular son muy potentes. Se ha postulado que sería debido a su reconocimiento por receptores de las células presentadoras de antígeno, cuya función es reconocer estructuras de bacterias, que se hayan conservado a lo largo de la evolución filogenética.

Por último, algunas citocinas podrían ser utilizadas como adyuvantes, dada su capacidad para favorecer respuestas TH1 o TH2. El interferón α y el interferón γ han sido utilizados para lograr respuestas a la vacuna de hepatitis B en personas que no desarrollan anticuerpos frente a la misma. Sin embargo, el uso de citocinas como adyuvantes puede verse dificultado por las numerosas e imprevistas acciones de estos mediadores en el sistema inmune. La elección de un adyuvante determinado en la elaboración de una vacuna, depende de la naturaleza de ésta y del efecto deseado.

CAPITULO III

VACUNAS Y EPIDEMIOLOGIA

La historia reciente de México ha transitado por un camino de cambios importantes en aspectos económicos, sociales, demográficos y de salud. De ser un país predominantemente agrícola y rural, se ha ido convirtiendo en un país urbano e industrializado. La distribución de la riqueza generada no permite aún el abatimiento de las desigualdades sociales, y queda mucho por hacer en este aspecto. Por otro lado, el descenso en la fecundidad ha provocado cambios en la estructura etárea de la población y existe cierta tendencia hacia el envejecimiento, el país aún posee la característica de ser un país de jóvenes.

En los aspectos de salud los cambios también han sido trascendentes. El perfil de mortalidad de los mexicanos indica los variados retos de las instituciones de salud, y en general, de las políticas públicas por disminuir y erradicar las muertes evitables, por ejemplo, las infantiles infectocontagiosas y las maternas.

En particular, los datos de mortalidad por causas muestran tanto el carácter transicional de la salud en el país, como las necesidades emergentes para atender las principales patologías. La tasa de mortalidad general ha ido disminuyendo de 11.02 (por cada 1000 habitantes) en 1960 a 5.04 en 1990 y de 4.39 en 2001 ; la mortalidad infantil, aún cuando las diversas fuentes no concuerdan muestra también una tendencia marcadamente descendente. Al interior de este mosaico de cambios, el perfil de morbimortalidad por causas también se ha modificado, aunque el espectro de causas varía de una región a otra del país. En términos generales, el porcentaje de muertes atribuido a las enfermedades transmisibles fue de 63 % en 1930, disminuyó al 25 % en 1985 y en 2001 fue de 5.1 %⁴.

⁴ Fuente: De 1955 a 1998, INEGI. Compendio Histórico de Estadísticas Vitales, 1893 - 1993, 1993 para los datos de 1955 a 1978. México, 1993. De 1979 a 2001, elaborado a partir de las bases de datos de defunciones INEGI/SSA. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño.

Los indicadores mencionados muestran un proceso de cambio caracterizado por el desplazamiento de las enfermedades infecciosas en las zonas más desarrolladas del país, al mismo tiempo que en las zonas de mayor atraso social el perfil epidemiológico aún conserva como las principales causas de muerte a las enfermedades infecto-contagiosas.

La paulatina incorporación de estas zonas a los beneficios del desarrollo irá marcando el cambio; sin embargo, las estrategias y acciones preventivas están contribuyendo eficazmente al mejoramiento de las condiciones de vida y garantizando el crecimiento de una población sana y con las necesidades más básicas satisfechas. Actualmente las campañas de vacunación destacan como la búsqueda de equidad y de justicia social, en la que se encuentran comprometidas todas las instituciones que integran el Sistema Nacional de Salud (SNS)

Los nuevos compromisos con la niñez mexicana exigieron adecuar la estrategia para abatir los rezagos en la producción, distribución, conservación y aplicación del esquema completo de vacunación. Dentro de los pasos diseñados para acortar la brecha existente se realizó la Encuesta Nacional Seroepidemiológica (ENSE) la cual permitió identificar el perfil de protección en los niños menores de cinco años Nacional y regionalmente. Por primera vez se contó con un diagnóstico sensible de los niveles de anticuerpos contra las principales enfermedades infecciosas, lo que permitió definir la necesidad de conocer con detalle los niveles de cobertura para cada biológico en todas las áreas del país.

En 1988, la Encuesta Nacional de Cobertura de Vacunación (ENCOVA) cumplió con dicho cometido al describir los niveles de vacunación estatales y jurisdiccionales. En ese momento se detectaron coberturas deficientes, que no satisfacían los niveles de protección necesarios de todos los biológicos. Estos hallazgos permitieron explicar los niveles de transmisión de los diferentes padecimientos inmunoprevenibles, pero demandaron la aplicación de medidas más enérgicas para hacer realidad lo posible y cerrar la brecha entre lo alcanzado y lo alcanzable; la vacunación universal de todos los niños menores de cinco años.

El programa de vacunación acentuó entonces su carácter prioritario para responder a las demandas de la sociedad ya sus problemas de salud. En 1991 nació el Programa de Vacunación Universal con el compromiso de que a todos los niños del país fueran protegidos con su esquema básico de inmunizaciones a más tardar en octubre de 1992.

El reflejo de este histórico esfuerzo se ve revitalizado ahora con el planteamiento de nuevas metas como son la erradicación de la poliomielitis y el desplazamiento del sarampión como una causa importante de muerte en la niñez mexicana. Las expectativas planteadas no se conciben como hechos aislados, ya que el programa forma parte de una serie de acciones para aumentar la supervivencia infantil; la vigilancia del crecimiento y el desarrollo de los niños, el uso de la terapia de rehidratación oral en el manejo de episodios diarreicos, la promoción de la alimentación al seno materno y la aplicación del esquema básico de inmunizaciones.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

En los últimos 30 años se ha podido observar un descenso importante en las tasas de mortalidad en el grupo de enfermedades prevenibles por vacunación. Este impacto permite identificar al programa de vacunación como pilar en la protección de la salud de los lactantes, ya que las tres dosis de la vacuna antipoliomielítica en cualquiera de sus dos presentaciones, protegen en un 100 %; en el sarampión la protección que confiere la vacuna es del 95 %; para la vacuna triple (DPT) la eficacia es del 100% en el tétanos, del 80 % en la tos ferina y del 90 % en la difteria. Aunque persisten las controversias sobre la eficacia de la BCG, es evidente su capacidad para proteger hasta en un 80 % contra la tuberculosis pulmonar y en una proporción mayor las formas meníngea y diseminadas de la enfermedad ⁵.

El impacto sobre la mortalidad que va acompañado por la disminución de la morbilidad nacional puede verse en el siguiente cuadro.

⁵ Kumate-Rodríguez J. La mortalidad infantil en México. Gaceta Med. Mex. 1990, 126:475-47

**NÚMERO DE CASOS DE ENFERMEDADES PREVENIBLES POR VACUNACIÓN
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
1990 - 2000**

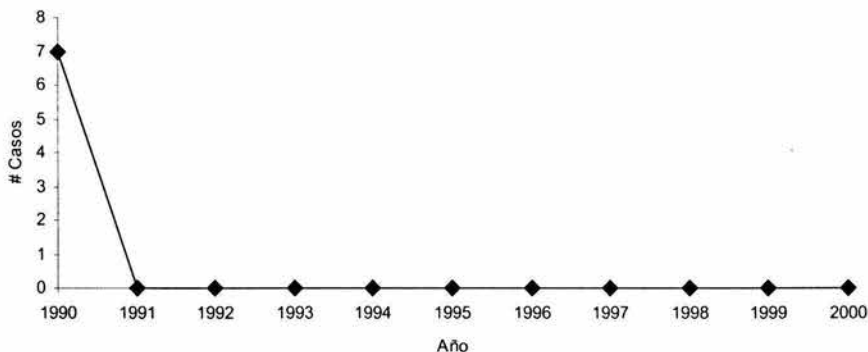
CAUSA	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Poliomielitis	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sarampión	68,782	5,077	846	172	128	12	2	0	0	0	30
Difteria	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tos ferina	1,078	163	136	149	599	15	32	593	188	92	46
Tétanos neonatal	145	146	137	98	83	67	64	44	25	15	9
Tuberculosis meníngea*	102	72	48	38	61	45	48	39	29	25	13

* En menores de cinco años

FUENTE: Dirección General de Epidemiología, SSA.

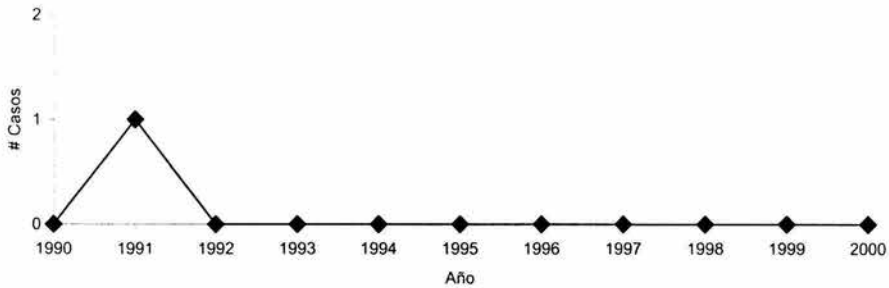
PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO 1990 – 2000

Poliomielitis. La enfermedad causada por poliovirus está erradicada del Continente Americano. En México el último caso se registró en octubre de 1990 y no hay evidencia de la circulación de este virus. Debido al intercambio comercial, turístico y migratorio con países de otros continentes en los que el padecimiento aún es endémico, el riesgo de su reintroducción está presente.



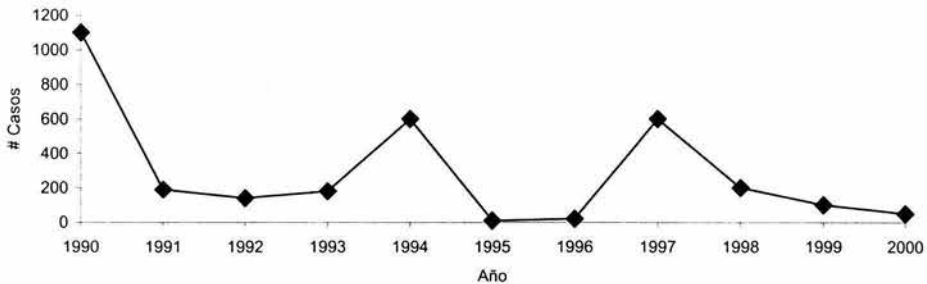
FUENTE: Dirección General de Epidemiología, SSA.

Difteria. La enfermedad está eliminada. El último caso se registró en octubre de 1991, pero no hay evidencia de que el agente causal esté erradicado, por lo que existe el riesgo de nuevas epidemias, tal como ha sucedido en países que habían logrado el control de la enfermedad en donde el perfil epidemiológico ha cambiado, al aumentar el número y la gravedad de los casos en los adultos.



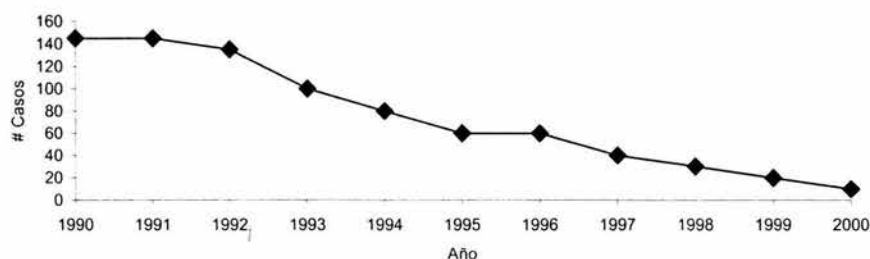
FUENTE: Dirección General de Epidemiología, SSA.

Tosferina. En 1998 se registraron 22 casos con diagnóstico confirmado por laboratorio. Se puede decir que el padecimiento está controlado. Sin embargo, también es importante señalar la experiencia de países con situación epidemiológica semejante, en la que se ha identificado aumento de formas clínicas no características en adultos jóvenes que han perdido inmunidad y que constituyen fuentes de contagio potencialmente peligrosas. Las variaciones que se presentan en los diferentes años se deben a modificaciones realizadas al sistema de información.



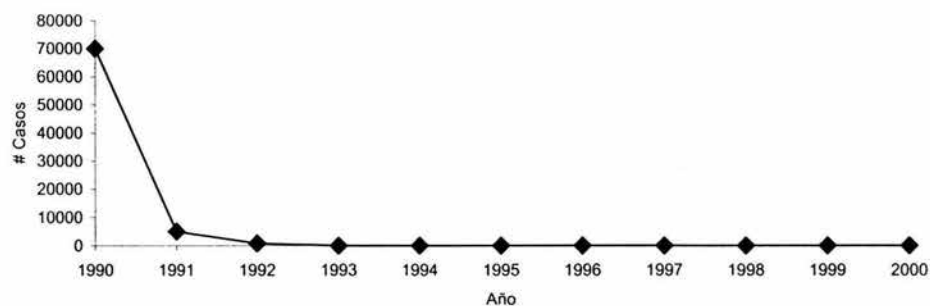
FUENTE: Dirección General de Epidemiología, SSA.

Tétanos neonatal. La morbilidad sigue descendiendo. En 1998 se presentaron 25 casos. La tasa de mortalidad está por abajo del límite considerado por la OMS como de "eliminación" (menos de un caso por mil nacidos vivos por distrito sanitario). Como el germen que lo causa es ubicuo y su eliminación es difícil, persiste el riesgo de contraer la enfermedad en sujetos susceptibles o en recién nacidos en partos atendidos en malas condiciones de higiene.



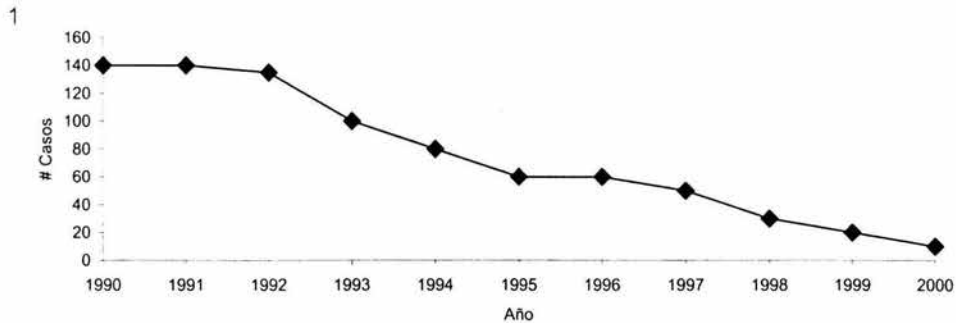
FUENTE: Dirección General de Epidemiología, SSA.

Sarampión. En 1996 se registraron los dos últimos casos confirmados por laboratorio. En 1995 no se registraron defunciones. Las coberturas de vacunación alcanzadas y la tendencia descendente de la morbilidad nos indican que podemos aspirar a la eliminación de esta enfermedad. Sin embargo, mientras esto no se logre, existe el riesgo de nuevas epidemias ya que el crecimiento de grupos susceptibles es inevitable: por las fallas primarias y secundarias de la vacuna y porque aún con programas exitosos es imposible vacunar al 100%, particularmente en poblaciones marginadas formándose así las "bolsas de susceptibles."



FUENTE: Dirección General de Epidemiología, SSA.

Tuberculosis meningea. Considerada como la forma más grave de tuberculosis, está en franco descenso. En 1990 se registraron 102 casos en los menores de cinco años y en



FUENTE: Dirección General de Epidemiología, SSA.

Las elevadas coberturas de vacunación alcanzadas a partir de 1992 y su incremento sostenido, se han traducido en la erradicación, la eliminación y el control de las enfermedades que previenen. Para mantener las altas coberturas se requiere un esfuerzo todavía mayor y más recursos, ya que los grupos no vacunados aunque pequeños, son de muy difícil acceso: urbanos marginados y rurales.

El panorama epidemiológico de las enfermedades prevenibles en la última década del siglo XX presentó una mejoría importante. El origen de este cambio, probablemente irreversible, tuvo lugar en septiembre de 1990 durante la Cumbre Mundial en Favor de la Infancia, en la que los jefes de estado de la comunidad de naciones se comprometieron a reducir los índices de morbi-mortalidad infantil. En el caso particular de México, se instrumentó el Programa de Vacunación Universal y se creó el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA) con el propósito de que en 1992 todos los niños mexicanos tuvieran su esquema básico de vacunación completo. Los resultados, aun año de iniciado el Programa, fueron alentadores y ello se demostró con datos muy concretos: la cobertura con esquemas completos en niños menores de cinco años a finales de 1991 fue del 78 %. En 1989, la ENCOVA indicó que sólo el 47 % de los niños contaban con el esquema completo de vacunación.

La fluida coordinación institucional ha permitido cubrir el extenso territorio nacional, llegar a las zonas más dispersas e incomunicadas, alcanzar a núcleos de población a los que nunca antes se había provisto de vacunas y establecer una estructura sólida a lo largo del país que permitirá que el Programa de Vacunación Universal continúe garantizando el acceso a los servicios básicos de atención y prevención.

El objetivo general es abatir la diferencia de los perfiles epidemiológicos en el interior del país, donde las áreas urbanas se conforman como centros, en que la patología del desarrollo y la modernidad son los principales retos del futuro, mientras que en las áreas rurales persisten las enfermedades de la pobreza y la insalubridad. El Programa de Vacunación Universal es uno de los instrumentos esenciales para modificar los patrones de morbilidad y muerte, elevar los niveles de vida y salud de la población en general y contribuir al logro de la equidad y la justicia social. Se pretende que los niños de México constituyan la máxima prioridad en la asignación de recursos y que sean ellos los primeros en beneficiarse de los avances tecnológicos y científicos. No se justifica que teniendo los instrumentos técnicos para combatir e inclusive erradicar ciertas enfermedades, no acabemos con esas catástrofes silenciosas cuando incluso el costo es asequible.

El Programa de Vacunación Universal es ya una respuesta concreta para terminar con dicho rezago social y responder a las demandas sociales con responsabilidad y solidaridad. A las acciones mancomunadas de las instituciones del SNS se han agregado la confianza y la participación de la sociedad civil, de los medios de comunicación, de grupos empresariales, clubes de servicio y grupos no gubernamentales que conforman un mosaico solidario de voluntades convencidas de la bondad del programa.

CAPITULO IV

PRODUCCION Y CONTROL DE VACUNAS

La producción y control de vacunas constituye un área de trabajo con características muy particulares, dentro de las actividades que comprende la industria farmacéutica. Ambas comparten muchas características técnicas en relación a métodos de producción y control de calidad; sin embargo también presentan diferencias dignas de consideración que se observan desde luego en la actividad específica de los principios activos y en la forma de aplicación de los productos, también en aspectos especiales de los métodos de fabricación y de control de calidad, así como en las formas de distribución y aplicación en el campo.

Las vacunas se distinguen por ser habitualmente administradas a individuos sanos en dosis única o en número reducido, muy a menudo en programas de aplicación masiva y confieren inmunidad de larga duración o de por vida, en tanto que los medicamentos se prescriben sólo para fines terapéuticos y se suelen utilizar en repetidas ocasiones a lo largo de la vida del mismo individuo o no requerirse nunca. Estas diferencias que resultan fundamentales, afectan decisivamente los programas de producción, comercialización, distribución y aplicación de los productos biológicos y farmacéuticos.

Los cuadros # 1 y # 2 (ver apéndice1), parcialmente adaptados de publicaciones de otros autores^{6,7} contienen listas de las vacunas más usadas en nuestro país producidas en escala comercial. Con fines prácticos, el conjunto de actividades de producción de las industrias fabricantes de vacunas y de las farmacéuticas se agrupa en dos etapas que se llevan a cabo en forma consecutiva: a) la fabricación de los principios activos y b) la elaboración de los productos finales en las presentaciones requeridas para su aplicación en humanos, los que se llaman formas farmacéuticas.

⁶ Melnick JL, *Virus vaccines: principles and prospects*. Bull. WHO 1989, 67:105-112

⁷ Criz S.J , Gluck R. *Large-scale production of attenuated bacterial and viral vaccines*. In : *New generation vaccines*, Woodrow GC y Levine MM (ed) New York : Marcel Dekker, 1990. pp. 921-932

Encontramos que ambas industrias difieren especialmente en la primera etapa, ya que la farmacéutica maneja principios activos de origen químico, casi siempre obtenidos por síntesis, en tanto que la industria de vacunas maneja preparados de origen biológico. En la segunda etapa, las vacunas generalmente se preparan como inyectables y aún en los casos en que así no es como se aplican, se deben fabricar con las mismas precauciones y tecnología por la necesidad de evitar contaminaciones que dañen los principios activos.

El cuadro # 3 (ver apéndice 1) ilustra las características de las dos etapas de producción de vacunas. La primera es un conjunto de actividades dependientes de la naturaleza del antígeno, trátase de una bacteria o de un virus, activo y atenuado o inactivado o que se emplee una vacuna con el germen completo, una de sus fracciones o de un antígeno individual.

El cuadro # 4 (ver apéndice 1), presenta un ejemplo de las actividades requeridas durante la fabricación de la vacuna DPT ⁸.

Las vacunas constituidas por el agente activo atenuado, presentan notables diferencias con respecto a las que contienen el agente inactivado, y aunque las vacunas atenuadas son de costo relativamente alto, requieren un número más reducido de dosis para lograr la inmunización y confieren inmunidad de larga duración, mediada por células; son moderadamente estables a condiciones adversas como son las temperaturas elevadas y sólo tienen el inconveniente de poder presentar reversión a la virulencia original de la especie. En contraste, las vacunas inactivadas en general presentan las características opuestas.

⁸ Boonstoppel F, Cohen H, *et al.* Model programme for the production of vaccines in developing countries. Documento mimeografiado, preparado para la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUDI), 1985

Cuando existe la opción para seleccionar vacunas atenuadas o inactivadas para prevención de una misma enfermedad (como es el caso de la poliomielitis), la decisión se debe tomar con base en una comparación cuidadosa de las características de su comportamiento inmunológico, producción de reacciones adversas, administración del programa de aplicación y consecuentemente de los costos de producción y posibilidades de obtener un producto inocuo, eficaz y a un costo moderado en las cantidades requeridas para el programa de vacunación.

Es de gran importancia señalar un cambio trascendente en el enfoque de producción: Hace ya muchos años, era indispensable cultivar al agente infeccioso para poder desarrollar una vacuna; sin embargo en el caso de la hepatitis B se pudo obtener una vacuna sin cultivar al virus, recurriendo a la extracción del antígeno protector HBs a partir de plasma de donantes portadores del antígeno, los cuales no acarrean el virus completo. Posteriormente, gracias a las manipulaciones del DNA recombinante, fue posible obtener varias vacunas para prevención de hepatitis B, así como también de otras enfermedades.

A finales de los años 90's del siglo pasado, se llevaron a cabo estudios para producir vacunas mediante la síntesis química de sus antígenos, por ejemplo en el paludismo. Otra característica importante de las vacunas es la necesidad sistemática de llevar a cabo controles biológicos de calidad, especialmente diseñados para demostrar su actividad protectora en modelos animales. Esto obliga a los fabricantes a disponer del abasto abundante de animales de laboratorio de calidad uniforme así como de métodos de bioensayo con valoración estadística de los resultados. El empleo de modelos animales se basa en una correlación entre la respuesta que manifiesta el animal utilizado como modelo de laboratorio con la que presentan los humanos, que al fin y al cabo son los destinatarios de la vacuna. No obstante, es necesario señalar que no existen modelos animales que den una correlación perfecta, por lo que es importante llevar a cabo observaciones periódicas directas de inocuidad y eficacia en los humanos mediante estudios clínicos de campo controlados, a fin de mantener un control de calidad efectivo tanto de la vacuna como de todo el sistema de producción. Un ejemplo interesante es el estudio de campo que se realizó en México en 1990 para la vacuna del sarampión.

DESARROLLO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

En el campo de la industria farmacéutica, las vacunas representan una fracción sumamente reducida en cuanto a volúmenes de operación y ventas, por lo que durante muchos años las compañías han mostrado muy escaso interés en promover su investigación y desarrollo por considerarlas como productos poco redituables. Contribuyó a esta situación el hecho de que la aplicación de estos productos tiende gradualmente a reducir el tamaño de las poblaciones que los requieren, una vez que se ha alcanzado el control o la erradicación de la enfermedad que se pretende prevenir. Además, por tratarse de enfermedades infecciosas, la mayor parte de los usuarios potenciales se encuentran en países en desarrollo, con escaso poder económico. Como consecuencia, las actividades de investigación y desarrollo en el campo permanecieron en una situación estática durante muchos años, especialmente a partir de la introducción de los antibióticos, cuando se supuso que eran la solución para acabar con las enfermedades infecciosas. Esto ha sido discutido en repetidas ocasiones y para un estudio al respecto se puede consultar el realizado por Clarke y Samways en el año de 1990.

Dos factores han sido decisivos para modificar este panorama. En primer lugar está el desarrollo de la biología molecular y de la ingeniería genética que ha permitido modificar genéticamente a los microorganismos productores de enfermedad y crear agentes inmunizantes que anteriormente se consideraban imposibles. El segundo factor ha sido el Programa Ampliado de Inmunizaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), establecido como una consecuencia lógica del éxito alcanzado con la erradicación de la viruela, y que indudablemente ha aumentado el tamaño del mercado para ciertas vacunas, al igual que ha despertado el interés en la búsqueda de vacunas nuevas para enfermedades potencialmente prevenibles por vacunación.

Este esfuerzo de alcance mundial ha tenido éxito principalmente a causa de varios factores decisivos como son el que se trata de un programa cuidadosamente planeado mediante el consenso internacional en el seno de la OMS y que ha sido aceptado y ejecutado con entusiasmo por los países participantes.

En este Programa se ha organizado el sistema de compra y abastecimiento de vacunas de calidad satisfactoria y en cantidad suficiente, así como una red de distribución que permite mantener una calidad uniforme mediante una red o cadena de frío para disponer oportunamente de vacunas eficaces en los sitios de aplicación.

Organismos internacionales como la UNICEF y la Organización Panamericana de la Salud han participado con gran eficacia en el sistema de abastecimiento, creando mecanismos de compra de vacunas en gran escala, gracias a la formación de este mercado ampliado. Como resultados iniciales, se ha dado lugar a economías de escala, se ha logrado una reducción considerable de los precios internacionales y las compañías fabricantes han renovado su interés por mejorar la calidad de sus productos tanto en lo que se refiere a inocuidad, eficacia, estabilidad y a sus formas de aplicación, así como en lo que respecta al desarrollo de nuevas preparaciones para enfermedades potencialmente prevenibles por vacunación pero en las que hasta ahora no existía un producto biológico disponible para este fin.

Los biológicos en general y las vacunas en especial son productos que están en un proceso continuo de evolución y cambio. Este proceso lo podemos considerar en dos etapas: la primera, cuando se descubre un nuevo agente inmunizante y es necesario desarrollarlo para llegar a ser aplicado y la segunda cuando el producto ya existe y se considera que es conveniente mejorar su inocuidad, su eficacia o lo que concierne a las características de la forma farmacéutica de su aplicación.

Como consecuencia de numerosos estudios en este terreno, especialmente los llevados a cabo a través de la colaboración internacional, diversas autoridades han establecido normas para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y biológicos. A este respecto, se pueden consultar por ejemplo las normas que se hallan en vigor en México⁹ o de los Estados Unidos¹⁰.

⁹ Secretaría de Salud. Dirección General de Control de Insumos para la Salud. Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica. Requisitos para el trámite de registro sanitario de medicamentos en México. México, DF, 1990

¹⁰ United States Code of Federal Regulations. Title 21. Part 312.20 – 312.70, 1989

PRODUCCION DE VACUNAS

Las vacunas preparadas mediante un proceso de desarrollo industrial como el que se presenta en forma resumida en el cuadro # 5 (ver apéndice1), deben contener los antígenos necesarios que permitan inducir la magnitud y el tipo de respuesta inmunológica que protege contra la enfermedad. En cada dosis de cada lote producido, el contenido de antígenos y su capacidad inmunogénica deben ser uniformes a través del tiempo, dentro de límites aceptables de variación permisible y conforme a normas internacionales que ha propuesto la OMS, las cuales deberán haber sido aceptadas por las autoridades nacionales de salud.

Para algunas vacunas está bien definido el componente microbiano que se requiere, como por ejemplo en el caso de los toxoides preparados con toxinas diftérica y tetánica o los polisacáridos de los meningococos A y C. No obstante, en varias vacunas el antígeno protector no está suficientemente identificado o bien, su extracción y purificación resulta excesivamente complicada y costosa, por lo que se usan bacterias muertas completas (tosferina, cólera), virus inactivados también completos (rabia, influenza) o bien, se emplean agentes activos atenuados (BGC, virus del sarampión o de la poliomiелitis). Algunos de los laboratorios de los países desarrollados ofrecen amplia información sobre los métodos generales que han estandarizado para la producción y control de las vacunas más comunes.

Los antígenos utilizados en la mayoría de las vacunas actualmente en uso fueron obtenidos por métodos totalmente empíricos consistentes en la inactivación del microorganismo completo, la extracción e inactivación de los antígenos responsables de la protección, en el caso de que se hubiera logrado identificarlos o si se tenía alguna base para suponerlo, o bien por su atenuación a través de la inducción de mutaciones al azar o por el aislamiento de mutantes atenuadas en un ambiente natural. Aunque en los ejemplos citados y en otros que sería largo de enumerar, se logra una excelente protección contra los agentes infecciosos correspondientes, la tendencia actual es tratar de obtener vacunas con un mayor grado de definición desde el punto de vista químico, que permitan manejar mejor el fenómeno de protección y reducir la aparición de reacciones adversas.

Se espera que los resultados de la investigación en genética microbiana, biología molecular e inmunoquímica permitan obtener cada vez mejor vacunas químicamente más definidas.

La producción de principios activos se lleva a cabo mediante el cultivo en gran escala de los agentes infecciosos. Los medios de cultivo sumergidos en tanques o biorreactores de gran capacidad, constituyen actualmente un método habitual que se emplea en todo el mundo en la producción de bacterias para vacunas elaboradas con tecnología convencional, utilizando microorganismos normales, así como bacterias y levaduras modificadas mediante técnicas de ingeniería genética.

A fin de mantener la uniformidad de calidad de los materiales biológicos a través del tiempo, se han introducido sistemas de conservación de los cultivos, así como normas para su aplicación en el proceso de fabricación. Para el mantenimiento de la calidad, los procesos de fabricación se llevan a cabo mediante las llamadas *Buenas Prácticas de Manufactura (Good Manufacturing Practices / GMP)* que han sido postuladas y reguladas por la OMS ¹¹ y con mayor detalle por autoridades nacionales de algunos países, por ejemplo los Estados Unidos.

El cuadro #5 (ver apéndice 1) da una idea compendiada de la organización y actividades requeridas para fabricación de vacuna DPT .Como puede verse, en este proceso se lleva a cabo un conjunto complejo de operaciones que requieren una estructura industrial adecuadamente desarrollada. Dada la naturaleza biológica de los componentes empleados, el proceso es relativamente lento conforme a lo que se acostumbra en otras áreas de la industria farmacéutica. Los virus se siembran en cultivos celulares cuidadosamente controlados, Hasta hace algunos años sólo se permitía producir virus para vacunas mediante inoculación de cultivos primarios de células de mamíferos e internacionalmente se había convenido evitar el uso de líneas celulares, debido al temor de transmitir material genético extraño a través de las vacunas.

¹¹ World Health Organization. Proposed general requirements for manufacturing establishments and control laboratories (Requirements for biological substances No. 1) Revised in 1989. WHO/BS/89.1616

Sin embargo, en los últimos años ha habido un avance considerable en las técnicas para el manejo cuidadoso de los cultivos celulares, de las técnicas de purificación de antígenos y del control de la presencia de huellas de DNA residual, en cantidades menores de 10 picogramos por dosis inmunizante. Todo esto ha sido logrado mediante métodos analíticos de alta precisión y exactitud y como resultado de la gran actividad que lleva a cabo la ingeniería genética.

Esto ha promovido que la OMS haya establecido gradualmente normas para la fabricación de vacunas virales producidas en líneas celulares y ha propuesto que se considere la aceptación en cada producto con base en estudios técnicos adecuados para cada caso en particular. Así, la OMS ha introducido normas para la producción de vacunas en líneas celulares, como en los casos de la antirrábica y para las de poliomielitis de tipo Salk y de tipo Sabin, las cuales ya se utilizan internacionalmente en gran escala. Aunque existe la posibilidad teórica de emplear diversas líneas, hasta ahora la Vero es la principal que se ha empleado.

Naturalmente que en el caso de utilizar estas células, además de mantener la semilla del virus, resulta indispensable contar con los llamados bancos celulares de fabricación donde se procura mantener constantes las características de las células apropiadas para el cultivo viral. Obviamente, la producción de vacunas virales se rige también por una estricta aplicación de las *Buenas Prácticas de Fabricación*, ya mencionadas. La producción en gran escala de vacunas virales ha tenido un desarrollo más lento que el cultivo de bacterias y levaduras. Esto es consecuencia de que se trata de una operación técnicamente más compleja, especialmente porque las células que se deben usar son muy delicadas y para crecer adecuadamente por lo común requieren adherirse a la superficie de los recipientes de cultivo.

Se han ideado diferentes recursos técnicos para aumentar la superficie de cultivo sin tener que recurrir a aumentar el tamaño de los espacios o de los recipientes para el efecto. Entre los recursos más adecuados están las botellas giratorias y el cultivo de células sobre fibras huecas de material plástico inerte.

La contribución de Van Wezel ^{12,13} en el campo fue decisiva al desarrollar técnicas de cultivo en microsoportes, es decir, esferas microscópicas de material plástico que permiten aumentar enormemente la superficie disponible para el crecimiento de células de mamífero. Con esto se permite el cultivo en biorreactores, en donde en un recipiente de unos 500 o 1000 litros de capacidad, la superficie para cultivo aumenta a dimensiones equivalentes a varios campos de fútbol, para poner un ejemplo gráfico. Esta tecnología se ha adoptado por algunos productores internacionales para las vacunas antirrábica y antipoliomielítica en gran escala y con calidad uniforme. También se ha aplicado en el cultivo de hibridomas para la producción de anticuerpos monoclonales.

La presentación de las vacunas para su administración es importante para lograr una acción eficaz dentro de condiciones óptimas de inocuidad y constituye un aspecto de considerable interés médico y farmacéutico. La presentación final debe ser estable dentro de condiciones apropiadas de conservación y manejo a fin de asegurar que el usuario recibe un producto con las mismas características que tenía al salir de la fábrica. En vista de la necesidad de mantener dicha estabilidad, se han hecho dos grandes esfuerzos: el primero a nivel de la preparación, aplicando estabilizadores químicos y técnicas físicas de liofilización. El segundo esfuerzo ha sido la organización de una "cadena de frío" o "red de frío" para el manejo de vacunas a baja temperatura que va desde la fabricación hasta llegar al usuario, pasando por todas las etapas de distribución.

Ejemplos interesantes de la estabilización se encuentran en las vacunas que forman parte del Programa Ampliado de Inmunizaciones, en el que se emplean dos preparaciones líquidas (vacuna DPT y la antipoliomielítica) y dos vacunas liofilizadas (BCG y antisarampión). Las dos liofilizadas se mantienen satisfactoriamente estables durante su transporte y manejo hasta el momento en que se reconstituyen, a partir del cual tienen que aplicarse de inmediato para evitar pérdida de su actividad.

¹² Van Wezel AL. Growth of cell strains on microcarriers in homogeneous culture. Nature, 1967, 216: 64

¹³ Van Wezel AL, Van Der Weiden et al. Large scale cultivation of animal cells in microcarrier culture. Process Biochemistry, 1978, 13: 6

La vacuna DPT, que no contiene agentes vivos, es razonablemente estable y el componente pertusis es relativamente lábil, especialmente al congelarse, por lo que esto debe evitarse. La vacuna antipoliomielítica es la más delicada por ser un virus activo que no se puede liofilizar satisfactoriamente y debe mantenerse congelada o refrigerada en estado líquido por un período limitado. Bajo los auspicios de la OMS, los laboratorios de varios países trabajan también en el desarrollo de nuevas formas de presentación que seguramente permitirán reducir el número de dosis requeridas para completar un esquema de inmunización.

También, tal vez en el futuro, se puedan administrar por vía oral algunas preparaciones que ahora se aplican parenteralmente. Uno de los proyectos actualmente en desarrollo consiste en crear antígenos polivalentes, mediante la producción de vacunas introducidas en microcápsulas o bien, con el empleo de bacterias y virus modificados por ingeniería genética. Dos modelos en estudio son la vacuna BCG y el virus de la vaccinia, antes utilizado, en la erradicación de la viruela, cuyos avances fueron revisados por Bloom ¹⁴.

La fabricación de vacunas es un proceso lento y laborioso que requiere personal especializado, equipo de precisión y materias primas de alta calidad, lo cual difícilmente se logra si no se cuenta con una infraestructura científica y tecnológica apropiada y una activa colaboración internacional. Los locales destinados a la fabricación deben ser especialmente diseñados y es indispensable contar con excelentes servicios de mantenimiento preventivo y correctivo, a fin de mantener la continuidad del trabajo productivo y sobre todo la calidad, ya que todos estos elementos que entran en juego para la fabricación son componentes fundamentales de las Buenas Prácticas de Manufactura requeridas para garantizar la calidad.

¹⁴ Bloom BB. Vaccines for the third world. Nature 1989, 342: 115-120

CONTROL DE CALIDAD

La obtención de vacunas de calidad depende esencialmente de que sean fabricados conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación. Esto es factible de acuerdo con el principio enunciado por la OMS de que la calidad se "construye" o sea, que se obtiene a través del proceso de fabricación. Para lograrlo es necesario contar con instalaciones, equipo, procesos, personal y materias primas cuidadosamente evaluados y controlados desde el principio hasta el fin de la fabricación. Los productos se elaboran de manera que cumplan con especificaciones de calidad establecidas conforme especificaciones internacionales y de acuerdo a las necesidades nacionales del país en que se van a aplicar las vacunas. La OMS ha elaborado un conjunto de requerimientos mínimos de calidad para cada vacuna, publicados en su Serie de Informes Técnicos. Se ha propuesto llevar a cabo tres tipos de control en la fabricación de productos biológicos que se aplican independientemente para asegurar la calidad de las preparaciones y lograr una adecuada protección de los usuarios (ref, cuadro # 6, apéndice 1)

En la primera etapa es importante hacer notar que una parte de los procedimientos de control son llevados a cabo por profesionales, que están directamente dedicados a la fabricación y que por lo tanto realizan lo que se llama control de procesos. La segunda etapa debe ser realizada por personal que no trabaja en producción y cuya función es exclusivamente el control de calidad. Estos deben estar dirigidos bajo una autoridad independiente de la correspondiente a los que se encargan de la fabricación y solamente deberán ser responsables ante la dirección o gerencia de la empresa; aunque obviamente, este grupo profesional y técnico será igualmente responsable ante las autoridades nacionales de control sanitario. La empresa o laboratorio productor asumirá la responsabilidad por la calidad de sus productos. Un tercer componente del sistema es el control nacional, dependiente de las autoridades nacionales de salud, el cual se encarga de establecer las normas y los procedimientos de control oficial y de aplicarlos, vigilando su cumplimiento por parte de los productores mediante trabajo de inspección, muestreo y análisis de productos cuando esto sea requerido.

Un control técnicamente adecuado en las etapas de fabricación, control de materias primas, procesos, control interno de calidad, por parte del laboratorio productor, reduce considerablemente la necesidad de llevar a cabo un control analítico sistemático de los productos finales por parte de las autoridades nacionales de control.

En caso de duda sobre los procesos o los resultados de los estudios analíticos, se recurre ocasionalmente al control en laboratorios internacionales de referencia establecidos por la OMS, los cuales no sólo ayudan a validar técnicas o reactivos analíticos, sino que también pueden proporcionar patrones analíticos internacionales, los cuales a su vez son necesarios para establecer los patrones nacionales o, en su defecto, patrones secundarios de trabajo. A este respecto conviene recordar que en el bioensayo es indispensable la utilización de patrones analíticos de comparación que permitan a la vez validar el análisis que se está efectuando y por comparación, determinar la actividad biológica de las vacunas producidas en términos de unidades oficiales, generalmente expresadas como unidades internacionales.

Esto permite establecer un sistema de equivalencia entre diferentes productores y llevar a cabo comparaciones cuantitativas entre vacunas del mismo tipo fabricadas en todo el mundo. El objetivo del control de calidad es comprobar que en cada lote de vacuna producido se han logrado tres características esenciales del proceso industrial de fabricación: inocuidad, eficacia y uniformidad, o sea constancia en las características esenciales del producto, desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo, en lotes consecutivos producidos en diferentes tiempos.

Las características de inocuidad y eficacia se comprueban cuantitativamente en modelos de laboratorio especialmente diseñados y se espera que los valores analíticos obtenidos en estas pruebas biológicas, así como las características físicas y químicas determinadas durante el control farmacéutico se mantengan en forma constante a través de repeticiones sucesivas del proceso de fabricación. El procedimiento de control de calidad de vacunas es confuso y laborioso y requiere de mucho tiempo y esfuerzo a causa de la duración de pruebas efectuadas en animales de laboratorio, que además son costosas y sujetas a su propio control interno de calidad.

Aunque los criterios de laboratorio que se han señalado son satisfactorios para determinar la calidad de vacunas, este tipo de procedimientos se deben considerar en un contexto más amplio de evaluación de su inocuidad y eficacia en la población, en cuya consecución deben participar además otras autoridades sanitarias encargadas de llevar a la práctica los programas de vacunación. En los estudios de campo y ya en la práctica rutinaria de vacunación en la población general de un país, debe estar bien establecido y organizado un sistema de vigilancia de lo que acontece en el campo en esta aplicación de vacunas en gran escala, para evaluar la conservación y la estabilidad del producto, así como la incidencia de reacciones indeseables y sobre todo, para verificar plenamente la eficacia protectora en la población vacunada, que es la meta de su aplicación.

En el cuadro # 7 (ver apéndice 1) esquematiza las diferentes etapas de evaluación, donde es interesante observar que integra las actividades de evaluación de vacunas presentadas previamente en el cuadro # 6, en lo que se refiere a su evaluación en el campo durante la fase de aplicación rutinaria.

CAPITULO V

ASPECTOS SOCIALES Y OPERATIVOS DE LAS CAMPAÑAS DE VACUNACIÓN

Las campañas de vacunación en México se iniciaron a partir de la segunda mitad del siglo pasado, de manera parcial y aislada de acuerdo con la disponibilidad limitada de los biológicos. Es a partir de 1973 cuando se integra el Programa Nacional de Inmunizaciones ¹⁵ mediante el cual se inicia la aplicación simultánea y permanente de cinco productos básicos: vacuna tipo Sabin contra la poliomielitis, la vacuna DPT (toxoides diftérico y tetánico asociados a *Bordetella pertussis*), la vacuna contra el sarampión y el BCG (bacilo de Calmette y Guérin, antituberculoso) para los menores de cinco años y toxoide tetánico para los mayores de 5 años y población en riesgo en todo el territorio nacional.

Este Programa fue establecido a través de las unidades de atención médica de todas las instituciones de salud y además de la vacunación permanente, incluyó fases intensivas de acuerdo al comportamiento epidemiológico de las enfermedades consideradas, dentro de las que destacan por su magnitud y trascendencia epidemiológica los llamados Días Nacionales de Vacunación en los que en un solo día se administra una vacuna (generalmente contra la poliomielitis) con el propósito de elevar las coberturas en un lapso corto. Con motivo del establecimiento de la estrategia Días Nacionales de Vacunación, el sistema de la red de frío para preservar adecuadamente el producto vacunal sufrió un impacto significativo con la dotación de elementos como termos, termómetros y refrigeradores. Estos recursos, junto con los que ya existían, permitieron fortalecer dicho sistema. Así pues, los resultados alcanzados comprometieron a las autoridades sanitarias a instrumentar acciones que permitieron conservar y mejorar el funcionamiento del sistema de dicha red de frío.

¹⁵ Historia de la Salud Pública, Sexenio 1982-1988. Secretaria de Salud. México, DF: SSA, 1989

Este logro fue factible por el adiestramiento del personal en las áreas de manejo, mantenimiento y reparación de sus elementos. El mejoramiento del sistema también significó adquirir cámaras frigoríficas, congeladores y autotransporte con cámara refrigerante para el traslado de los productos biológicos en el interior de los estados, sin olvidar lo necesario para el equipamiento de las unidades de salud nuevas y la reparación de los recursos averiados.

Por otra parte, una actividad primordial para el buen funcionamiento de los programas fue el adiestramiento periódico del personal responsable en los diferentes estados del país y su réplica interna. Los adiestramientos se realizaron mediante cursos tales como: a) Programa Ampliado de Inmunizaciones, b) Vigilancia epidemiológica, c) Conservación, mantenimiento y reparación del equipo de la red de frío. También fueron organizados talleres y cursos dirigidos al personal voluntario acerca del manejo, conservación y técnicas de aplicación para las actividades intensivas del Programa.

La participación comunitaria fue determinante para que las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud fortalecieran su coordinación con los grupos de la comunidad y en cada localidad se contara con el personal voluntario que ayudara en las actividades de vacunación. Su colaboración primordial fue como promotores y encuestadores, lo que sumó recursos que permitieron alcanzar metas más altas.

Durante 1991, las instituciones del Sistema Nacional de Salud establecieron la Vacunación Universal, programa cuyo propósito es darle mayor impulso a las acciones de inmunización y que todos los niños menores de cinco años que radiquen en la República Mexicana tuvieran completo el esquema básico de ocho dosis de vacuna, de modo que quedaran protegidos contra seis padecimientos prevenibles por vacunación: poliomielitis, difteria, tosferina, tétanos, sarampión y tuberculosis ¹⁶.

¹⁶ Programa Nacional de Salud, 1990-1994. Secretaría de Salud. México, DF: SSA, 1990

Para lograr este objetivo, las instituciones involucradas se responsabilizaron de cubrir una área específica con sus propios recursos, programar visitas al ciento por ciento de las viviendas que le correspondían y asegurar así la vacunación de todos los niños. Se trabajó con personal de contrato y con personal de salud de todas las unidades aplicativas del país ¹⁷.

A principios de 1991 se creó el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA) para fortalecer la coordinación y concertación interinstitucional para llevar a cabo la vacunación. Se trata de un organismo coordinador que recoge las experiencias y estilos de trabajo de todas y cada una de las instituciones que integran el Sistema Nacional de Salud. La coordinación se observa en la aplicación los programas, así como en el hecho de compartir tanto los recursos interinstitucionales como el personal de salud, los sistemas de información, la red de frío, los sistemas de supervisión, los insumos para la vacunación y todos los mecanismos de promoción y participación comunitaria.

¹⁷ Consejo Nacional de Vacunación. Programa de Vacunación Universal. México, DF: Secretaría de Salud, 1991

CAPITULO VI

ENFOQUES RECIENTES EN LA OBTENCIÓN DE VACUNAS

Hasta antes de la década de los años ochenta del siglo pasado, el desarrollo de las vacunas fue un trabajo esencialmente realizado por microbiólogos más que por inmunólogos, panorama que cambió debido fundamentalmente al desarrollo de nuevas tecnologías con enfoque inmunológico. Actualmente, está bien establecido el uso de virus o bacterias (por ejemplo el virus de la vaccinia o *Salmonella*) como acarreadores de genes ajenos (foráneos) que codifican para antígenos importantes en la protección contra enfermedades infecciosas; también se han ido estableciendo procedimientos para introducir en ese mismo DNA recombinante, genes para citocinas en posición adyacente a los genes protectores, demostrándose que esa combinación resulta en el reforzamiento de la inducción de la respuesta inmunológica.

Por otro lado, se ha visto la potencialidad como gentes vacunales de los anticuerpos anti-idiotipo y de los péptidos sintéticos. En este campo, al inicio hubo contratiempos y aparentes fracasos que condujeron al conocimiento de que los péptidos sintéticos u otras moléculas puras son poco inmunogénicas, excepto en los casos en que se produce una polimerización natural como sucede con la vacuna de la hepatitis B. Estas experiencias también permitieron reconocer la importancia que tiene introducir epítopos para linfocitos T.

Las llamadas vacunas de nueva generación incluyen a aquellas que no se preparan con un enfoque tradicionalista, es decir no usan al patógeno completo: virus, bacteria, protozoario, etc. atenuado o muerto. Su desarrollo conjunta la información inmunológica y los avances en las técnicas de biología molecular. Con este enfoque, las nuevas vacunas sólo incluyen algunas moléculas (nativas o recombinantes), parte de éstas (péptidos sintéticos) o en su defecto, anticuerpos anti-idiotipo que mimetizan alguna estructura original en el patógeno.

Entre los factores que han aumentado el interés para este enfoque, destaca el uso de técnicas de biología molecular, que han permitido sobrepasar las limitaciones del enfoque tradicional. Prácticamente todas las vacunas que actualmente se emplean fueron desarrolladas antes del advenimiento de la biología molecular y aunque sólo se habían podido obtener un número limitado de ellas, han significado un gran logro científico.

CONSIDERACIONES INMUNOLOGICAS

El primer paso en el desarrollo de cualquier vacuna subunitaria ,es decir, aquella que sólo incluye alguna(s) molécula(s) del agente, es la identificación de la o las proteínas relevantes en la protección. En este punto es importante aclarar que no necesariamente las moléculas más inmunogénicas tendrán que ser las que confieren protección.

El estudio de los procesos infecciosos y de la respuesta inmunológica hacia agentes patógenos permitieron a Ada ^{18,19} proponer tres requisitos generales que debe cumplir una vacuna.

1. Activación de las células presentadoras de antígeno, para que éstas procesen tales antígenos e inicien la producción de citocinas.
2. Activación de linfocitos T y de linfocitos B para que se genere una poza grande de células de memoria.
3. Generación de linfocitos T cooperadores (T_H)

¹⁸ Ada GL. The immunological principles of vaccination. Lancet. 1990, 335: 523-526

¹⁹ Ada GL. Strategies for exploiting the immunesystem in the design of vaccines. Molec. Immunol. 1991, 28: 225-230

APLICACION DE NUEVAS TECNOLOGIAS

Ya que el desarrollo y producción de vacunas es un campo multidisciplinario, los avances de otras ciencias como la química, la genética y la inmunología han contribuido en el desarrollo de las nuevas vacunas. Antes de iniciar la revisión de la tecnología requerida, es necesario enfatizar los siguientes aspectos:

Contribuciones de la genética y del DNA recombinante. La tecnología del *DNA* recombinante se ha aplicado exhaustivamente en la identificación y aislamiento de antígenos. Caracterizada la molécula protectora, el paso siguiente es su donación, lo cual permitirá su manipulación. De esta forma se pueden obviar dos problemas del enfoque tradicional, primero los que derivan de la obtención de grandes cantidades de material para análisis, ya que antes era sumamente difícil obtener cantidades suficientes de un antígeno puro para realizar las pruebas adecuadas; en segundo lugar el uso de técnicas de ingeniería genética ha hecho que el estudio de los patógenos sea más seguro, y en vez de trabajar con el organismo o con antígenos potencialmente contaminados con el mismo, simplemente se trabaja con proteínas recombinantes resultantes de la traducción de los genes que se han clonado.

La aplicación de las técnicas del *DNA* recombinante han hecho posible la obtención de moléculas protectoras más seguras. Un ejemplo de esto se muestra en el caso de la toxina diftérica, donde se aplicaron las técnicas de la mutagénesis *in vitro* para transformar a una molécula tóxica en una no tóxica, mediante la mutación de un solo aminoácido sin que ello modificara las propiedades inmunogénicas y protectoras de la molécula. La toxina mutada (muteína) tiene la potencialidad de reemplazar al toxoide tradicional y la nueva vacuna no sólo es más segura, sino es más fácil de obtener y por lo tanto más barata.

Otro enfoque empleado por las nuevas tecnologías, junto con las técnicas clásicas de la genética, ha sido la de desarrollar cepas atenuadas y avirulentas que puedan ser usadas como vacunas vivas.

En el caso de los experimentos con *Vibrio cholerae* se han logrado obtener cepas que presentan deleciones en los genes que codifican para moléculas que le confieren virulencia, como lo son en la subunidad A de la toxina colérica, en la toxina semejante a la siga y en la hemolisina A. También se han obtenido cepas atenuadas de *Salmonella* la selección de mutantes en el gen *galE* o en varios de los genes *aroK*. Estas mutantes permiten que la cepa invada la mucosa del intestino, facilitando la estimulación del sistema inmunológico, sin establecer enfermedad.

Una de las áreas que ha tenido mayor impacto es, sin lugar a dudas, la de la aplicación de estas técnicas para diseñar agentes recombinantes autoreplicables. Las cepas híbridas, empleadas como vectores, son las mismas cepas empleadas en el diseño de vacunas tradicionales y en ellas se clonan los genes para antígenos que pueden conferir protección contra un determinado patógeno. Este enfoque se ha aplicado tanto para el desarrollo de vectores bacterianos como virales.

Contribuciones de la química. Debido a que la gran mayoría de los antígenos protectores son proteínas, el área de la química de proteínas ha contribuido significativamente al desarrollo y producción de vacunas, permitiendo la purificación de los antígenos, ya sean nativos o recombinantes y en el estudio de la especificidad de los receptores del sistema inmunológico. El sitio activo de los anticuerpos y del receptor del linfocito T solamente reconoce pequeñas porciones de los antígenos proteínicos (epítomos) que corresponden a secuencias de unos 5 a 6 residuos de aminoácidos para los sitios activos de los anticuerpos, y de 9 a 12 para el sitio activo del receptor del linfocito T.

Contribuciones de la Inmunología. Debido a que el enfoque para desarrollar vacunas es netamente inmunológico, es obvio que para lograr esto se requiere de la comprensión clara de los mecanismos inmunológicos. En los últimos 20 años los avances en el área han sido espectaculares, debido en gran parte a la aplicación de las técnicas de la biología molecular.

De estos avances, el que ha tenido un mayor impacto en el desarrollo de vacunas ha sido la utilización de los anticuerpos monoclonales para identificar y aislar antígenos de diferentes patógenos. Antes de que se contara con ellos, los inmunólogos tenían que trabajar con mezclas de antígenos, siendo imposible muchas veces identificar o aislar antígenos individuales. Los anticuerpos monoclonales también son excelentes sondas para localizar epítomos en antígenos con variabilidad.

Desde un punto de vista inmunológico, los determinantes altamente específicos deben inducir una mayor protección en el hospedero. Sin embargo, desde un punto de vista comercial o de producción, es poco práctico producir vacunas que sólo protejan contra una de varias cepas importantes, o que contengan múltiples variantes de un antígeno protector. Los anticuerpos monoclonales pueden ser empleados para discriminar la mínima variación entre antígenos aparentemente iguales; si se identifica uno con estas características, es posible identificar una porción invariable dentro de la misma molécula, que posteriormente puede emplearse como inmunógeno y de esta forma intentar inducir protección.

Es muy importante enfatizar que los anticuerpos monoclonales potencialmente pueden identificar cualquier epítomo que sea antigénico, sin importar su naturaleza química, mientras que la ingeniería genética sólo permite la clonación de genes que codifiquen para antígenos de origen proteínico. Debido a que algunos antígenos protectores han demostrado ser carbohidratos, es importante determinar la naturaleza química del determinante identificado con anticuerpos monoclonales, ya que dicha información finalmente determina la estrategia a seguir en el aislamiento y consecuente producción de la vacuna que contenga tal antígeno.

Otra aplicación de la inmunología en el campo de la vacunología ha sido el uso de las vacunas anti-idiotipo. Este enfoque aún se encuentra en estado experimental, siendo su principal aplicación en el desarrollo de vacunas cuyos determinantes no son proteínicos.

Los anticuerpos anti-idiotipo están dirigidos contra el sitio activo (idiotipo) de anticuerpos específicos para un epítipo determinado, de modo que estos anticuerpos anti-idiotipo representan la imagen especular del epítipo y desde el punto de vista inmunológico su estructura es idéntica a la de dicho epítipo. Si este último induce protección contra un determinado patógeno, puede ser substituido en la inmunización por el anticuerpo anti-idiotipo. Otro hallazgo importante derivado directamente de la inmunología ha sido el uso de algunas linfocinas como adyuvantes. Hasta el momento, la única dificultad es la necesidad de conocer más acerca del funcionamiento de estas moléculas, para poder ampliar su uso en forma más racional.

EL ENFOQUE MOLECULAR

Es obvio que con las nuevas tecnologías, las vacunas de nueva generación sólo estarán constituidas por especies moleculares bien definidas. Sin embargo, el enfoque molecular supone que sólo un número pequeño y definido de moléculas, o de sus partes, derivadas del patógeno serán suficientes para desarrollar vacunas efectivas. Aunque esto ha demostrado ser eficiente para varias enfermedades (difteria, tétanos, hepatitis B y meningococo), no es correcto suponer que este sea el caso para todas las enfermedades infecciosas. La relación hospedero-parásito es muy compleja y en general son muchas las moléculas del agente patógeno que están involucradas directa o indirectamente en su patogenicidad.

Aunque las vacunas moleculares presentan una gran potencialidad, es ingenuo suponer que una sola especie molecular será suficiente para inducir una buena protección. Es por esta razón que en los próximos años se tendrá que poner especial énfasis en dilucidar las características que presentan los antígenos protectores, así como la forma adecuada de su presentación, ya que es factible que se identifiquen antígenos que sean protectores, pero que tengan que ser descartados al no presentarse en forma adecuada.

Por otra parte, es posible suponer que una molécula que naturalmente no sea protectora pueda aislarse y utilizarse como vacuna. Esto introduce el concepto de antígenos ocultos, lo que se puede ejemplificar en la vacuna desarrollada contra *Boophilus microplus*, garrapata que infesta al ganado, cuyo antígeno Bm86 se aisló y utilizó en forma efectiva como vacuna, a pesar de que no es inmunogénico para el huésped durante la infestación natural.

EL IMPACTO DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS MOLECULARES

El impacto que pueda tener la aplicación de las nuevas tecnologías lo podemos resumir en i) el desarrollo de nuevas vacunas; ii) el desarrollo de nuevos métodos de producción y iii) el desarrollo de nuevas presentaciones:

i) Desarrollo de nuevas vacunas

En la actualidad las normas de control y seguridad que debe cumplir cualquier vacuna son más estrictas que las existentes cuando se desarrollaron las primeras. Las instituciones y compañías encargadas de su producción están interesadas en el mejoramiento de su calidad, tanto para incrementar su seguridad como su eficiencia. Sin embargo, ahora sería muy costoso intentar aplicar las nuevas tecnologías para modificar las vacunas que se obtuvieron con el enfoque tradicional, como las del sarampión, parotiditis o rubéola; vacunas que son efectivas y seguras y que en este momento sería absurdo tratar de modificarlas, desviando recursos necesarios para el desarrollo de otras más necesarias.

Al considerar el trabajo que se requiere para la obtención de nuevas vacunas, es importante reconocer que las características del padecimiento contra el cual se quiere desarrollar una vacuna, están determinadas por la naturaleza misma de la enfermedad.

De aquí que la información sobre la biología y la inmunología de dicha enfermedad tendrán gran relevancia para determinar la estrategia a seguir en el desarrollo de la vacuna. Es obvio que no siempre se puede extrapolar de una enfermedad a otra, o sea que lo que funcionó para una, no tiene necesariamente que ser válido para otra. Con respecto al tamizaje de genotecas que expresan antígenos, el enfoque que se dé para la identificación de clonas positivas, tendrá que coincidir con el tipo de respuesta que se induce en forma natural. Si se trata de una genoteca que expresa antígenos de un microorganismo intracelular, el tamizaje no debe enfocarse únicamente a los anticuerpos. Lo mismo sucede si la protección está mediada por IgA, es absurdo tamizar con IgG.

En general, los diferentes enfoques que se puedan aplicar estarán dados por los problemas que pueden irse presentando en una determinada situación. A continuación se mencionan diferentes enfoques generales que han sido y siguen siendo utilizados y que, aunque no representan una lista exhaustiva de todas las posibilidades, son bastante ilustrativos.

1. Fraccionamiento del agente infecciosos y aislamiento de la(s) molécula(s) que confieren protección. Es el más obvio y directo para desarrollar una vacuna subunitaria. Los extractos crudos del organismo causal son secuencialmente fraccionados y se ensaya la inducción de protección en cada etapa del proceso, hasta obtener una fracción protectora, que consista predominantemente de una sola entidad molecular. Se procede a la caracterización química de la fracción; cuando ésta es proteína se puede clonar el DNA complementario (DNAc) y expresar el antígeno, tecnología que tiene el defecto de que no se puede aplicar cuando el antígeno no es proteínico. La gran ventaja de esto es que garantiza el trabajar con una fracción protectora y que el componente que finalmente se caracterice tendrá grandes posibilidades de ser un antígeno protector. Este enfoque es muy limitado en enfermedades exclusivas para el humano, en cuyo caso se requeriría de un modelo animal excepcionalmente bueno para realizar los ensayos de protección.

2. Obtención de un anticuerpo que reconozca a un antígeno que confiera protección. Aquí se trata de obtener un anticuerpo protector que se puede usar para purificar al antígeno (inmunoabsorbente), o como sonda para identificar clonas recombinantes productoras del mismo. Una vez que el antígeno se ha aislado, y que se cuenta con cantidades suficientes del mismo, se puede emplear directamente en ensayos de protección. En este caso los anticuerpos monoclonales juegan un papel muy importante, primero por ser monoespecíficos, lo que reduce las posibilidades de aislar antígenos irrelevantes, y segundo porque pueden ser producidos en grandes cantidades, independientemente de la cantidad disponible de antígeno.

Este procedimiento ha sido aplicado con buenos resultados en la identificación y aislamiento de la proteína del circunsporozoito de *Plasmodium falciparum* y para los glicolípidos de *Leishmania*, aunque aún queda por demostrarse la capacidad protectora de estas moléculas en humanos.

3. Purificación del homólogo de una molécula humana en un sistema animal. Se usa un modelo animal homólogo para identificar una molécula que confiere protección y una vez que ha sido hallada, se le trata de identificar en el agente causal para el humano. Este enfoque se puede emplear cuando es difícil obtener cantidades grandes de material del agente causal de la enfermedad humana o cuando no se cuenta con un modelo animal adecuado para demostrar protección en contra del agente infeccioso. El éxito de este enfoque depende en mucho de qué tan fielmente puede el modelo animal imitar la enfermedad en el humano.

4. Obtención de genotecas e identificación de clonas que expresen antígenos protectores. Cuando no se cuenta con sondas (anticuerpos o DNA) adecuadas que garanticen el tamizaje de las genotecas, cuando se trata por ejemplo de genotecas de expresión, se pueden producir anticuerpos contra el material recombinante. Este procedimiento es empleado cuando no es posible contar con otro enfoque más directo, por ejemplo en el caso del *Mycobacterium leprae* que aún no se logra cultivar *in vitro*. Esta tecnología, además de ser sumamente cara, no garantiza que los antígenos recombinantes obtenidos inmunológicamente se comporten como nativos.

Es posible que para la inducción de protección sea crítica la estructura terciaria, por lo que bajo estas circunstancias se puedan eliminar erróneamente antígenos recombinantes, aunque los antígenos nativos correspondientes si sean protectores.

ii) Desarrollo de nuevos métodos de producción

El empleo de nuevas tecnologías para la producción de vacunas tiene la capacidad de hacer a los procesos de producción más simples y baratos. Un buen ejemplo es el de la vacuna de la hepatitis B, en donde la aplicación de las técnicas de ingeniería genética han resultado en una mejora en su producción. La vacuna tradicional estaba constituida por partículas de 22 nm obtenidas del plasma de portadores del virus y aunque resultó segura y efectiva, su tiempo normal de producción era de 65 semanas, lo que incrementaba notablemente su costo. Después de que el gene que codifica para el antígeno S fue clonado en esas levaduras y se vio que se expresa en la misma forma como está en el plasma, se inició su producción en levaduras lo que resultó más sencillo, más rápido y más barato.

iii) Desarrollo de nuevas presentaciones

Inicialmente, el énfasis en el desarrollo de vacunas de nueva generación se puso en la identificación y producción de moléculas para uso en preparaciones subunitarias, las cuales en general resultaron poco inmunogénicas. Por esta razón, ahora se están proponiendo nuevos enfoques con el fin de mejorar su capacidad para inducir inmunidad protectora:

1. Vacunas vivas recombinantes. Las vacunas tradicionales que pueden multiplicarse en el receptor, a diferencia de las subunitarias, por lo general son mucho más efectivas para inducir respuestas protectoras. Las vacunas diseñadas para incluir características de ambos tipos se basan en la construcción de microorganismos vivos recombinantes.

Dichos recombinantes se elaboran con cepas vivas que se utilizan en humanos como vacunas, en las que se clonan los genes para antígenos protectores de un agente patógeno heterólogo.

Cuando una persona es vacunada con este híbrido, se induce protección en contra del agente heterólogo cuyos genes han sido incorporados, así como en contra de la enfermedad para la cual el vector normalmente induce protección. El vector que puede ser un virus o una bacteria, seleccionados de la lista ya existente de vacunas humanas, como el virus de la vaccinia, adenovirus, poliovirus, virus de la varicela-zoster, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* y el bacilo de Calmette y Guérin (BCG).

Las ventajas que pueden ofrecer este tipo de vectores son mejorar la inmunogenicidad de los antígenos heterólogos que ahora sintetiza, ser de fácil administración y almacenamiento, tener un bajo costo de producción y no requerir de un adyuvante. Aunque hasta el momento hay mucha información sobre la seguridad y eficacia de estos vectores como vacunas en modelos animales, aún queda por determinarse su efectividad y su seguridad en humanos, específicamente en el caso de vacunas potencialmente aplicables en pacientes con SIDA, en los que debido a su inmunodeficiencia, no es recomendable la utilización de ninguna cepa viva atenuada.

2. Nuevos adyuvantes y formulaciones. El uso de vacunas subunitarias o moleculares requiere de adyuvantes eficientes y seguros. Hasta el momento los adyuvantes usados en humanos son los derivados de sales de aluminio, con gran variabilidad en su efectividad, dependiendo de la naturaleza de la vacuna para la cual son formulados. En general, las sales de aluminio son adyuvantes pobres y hay intentos para obtener mejores, por ejemplo el muramil dipéptido y los derivados del lípido A, o formular nuevos adyuvantes, como los ISCOMS y los liposomas.

3. Moléculas acarreadoras de péptidos. La mayoría de los péptidos sintéticos son muy pequeños como para ser presentados eficientemente a las células del sistema inmune, lo que resulta en una pobre inmunogenicidad. Para aumentarla, los péptidos se han acoplado covalentemente a moléculas acarreadoras (generalmente proteínas). Como acarreadores se han usado el toxoide tetánico, diftérico, la subunidad B de la toxina colérica o la toxina A de *Pseudomonas*. Otros acarreadores complejos son los proteosomas (micelas proteínicas) con anclas hidrofóbicas y sistemas antigénicos múltiples (MAP).

VACUNAS EN DESARROLLO

Son muchas las vacunas que se requieren y son muchos los grupos que aplicando diferentes tecnologías, sobre todo las del DNA recombinante, han hecho proposiciones factibles para el desarrollo de nuevas y mejores vacunas. El que ahora sólo se cuente con una preparación para humanos obtenida por estas técnicas (la vacuna de la hepatitis B), no es reflejo de la cantidad de tiempo, ni del ingenio o dinero invertidos para este propósito. Los enfoques para su generación se pueden dividir en cuatro grupos: A) las que usan como vector a un virus (vaccinia o polio); B) las que usan bacterias vivas atenuadas y avirulentas (BCG, *E.coli*, *Salmonel1a*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*); C) las constituidas por péptidos sintéticos y D) las que usan anticuerpos anti-idiotipos.

A: VACUNAS RECOMBINANTES DEL VIRUS DE LA VACCINIA

La idea de usar al virus de la vaccinia como vector no es nueva y fue planteada por Mackett y col. en 1982. Hacia fines del siglo XVIII los trabajos de Jenner establecieron que virus aislados de vacas y caballos protegían a los humanos de la infección por el virus de la viruela.

Este efecto protector es el resultado de la gran semejanza genética entre los miembros del género *Orthopoxvirus*, donde se encuentran el virus de la viruela y sus parientes más benignos los de la viruela de la vaca y del caballo. El virus de la vaccinia se puede producir a bajo costo, es termoestable, resistente a la liofilización, relativamente seguro, su administración es muy sencilla y confiere una inmunidad muy prolongada.

Al erradicarse la viruela, desapareció la necesidad de producir el virus vaccinia; sin embargo, se han desarrollado métodos para construir virus vaccinia modificados por ingeniería genética que funcionan como vectores de expresión de genes de otros agentes. Estos recombinantes han sido empleados con éxito para la expresión de antígenos, que a su vez son capaces de inducir respuestas celulares y de anticuerpos, pero también tienen la potencialidad de servir como vacunas activas, exactamente de la misma manera en que el virus fue empleado para erradicar a la viruela. Desafortunadamente existen dos factores que no han permitido una total aceptación de estas vacunas recombinantes. El primero es la objeción de muchos Organismos Internacionales, de liberar un virus que produce efectos secundarios. El segundo, es la pobre replicación del virus recombinante *in vivo* que no permite una adecuada protección.

La primera objeción está demorando su aplicación en humanos, olvidando que todas las vacunas atenuadas presentan efectos secundarios. A pesar de esto, se han realizado experimentos muy exitosos en varias especies animales, como el caso de zorros vacunados con virus de la vaccinia recombinante con genes del virus de la rabia, que produjeron títulos espectaculares de anticuerpos neutralizantes que los protegió de un reto intracerebral letal.

Construcción de un vector de expresión mediante el uso del virus vaccinia

a) Inserción de genes en el genoma del virus de la vaccinia. Para insertar genes foráneos en el virus, el primer paso involucra aislar el gene que interesa y clonarlo en algún plásmido, por ejemplo en el pBR322. Además, adyacentemente se insertan secuencias específicas del virus de la vaccinia, de 100 a 10,000 pares de bases, las cuales juegan un papel vital ya que orientan precisamente al gene foráneo a las secuencias homólogas en el genoma del vector. El plásmido recombinante con el inserto quimérico es usado para transformar células en cultivo, con ortofosfato de calcio, y simultáneamente las células se infectan con el virus de la vaccinia activo.

Este virus, que se conoce como de rescate, entra al citoplasma, procede con su ciclo y durante la replicación, el DNA del virus infectante se acerca al DNA del plásmido recombinante. Debido a la complementariedad entre las secuencias homólogas del virus de la vaccinia contenidas en el plásmido y en el genoma viral, ambas se alinean y por recombinación *in vivo* el genoma viral "rescata" al gen foráneo, incorporándolo en su propio DNA. Después, la replicación del DNA continúa, seguida de la maduración y liberación de los nuevos virus recombinantes. Aquí es importante hacer notar varios puntos. Primero, el gen foráneo debe encontrarse dentro de secuencias propias del virus de la vaccinia, para que al recombinarse con el genoma viral no se interrumpa la expresión de sus funciones esenciales. Segundo, las secuencias de vaccinia 5' adyacentes al inserto foráneo deben tener promotores del virus o señales promotoras transcripcionales modificadas, de tal forma que la RNA polimerasa viral pueda también reconocer y transcribir al gene foráneo. Finalmente, la recombinación *in vivo* se lleva a cabo con una frecuencia del 0.1 % aproximadamente, siendo este nivel suficiente para la detección de virus recombinante mediante técnicas de hibridación de DNA. De esta forma se han podido insertar segmentos de hasta 25,000 bases de pares.

b) Expresión de genes foráneos. El virus de la vaccinia, al igual que el resto de los poxvirus, codifica para su propio sistema de transcripción. Este incluye una RNA polimerasa, factores de transcripción, la polimerasa poli (A) y enzimas para la adición de la secuencia terminal de poli A (cola) y para metilación.

Las secuencias promotoras en el DNA reconocidas por este sistema de transcripción son únicas, de aquí que para lograr la expresión del gene foráneo es indispensable el uso de promotores de vaccinia. La transcripción del virus de la vaccinia se regula temporalmente; los genes tempranos se expresan antes de la replicación de DNA, mientras que los tardíos lo hacen después. Sin embargo, hay expresión continua de algunos genes con promotores que contienen secuencias reguladoras transcripcionales tempranas y tardías. Los genes foráneos insertados en el genoma del virus se regulan en forma similar, dependiendo del tipo de promotor elegido. En general, la máxima expresión se obtiene usando los promotores asociados con genes del virus que codifican para las proteínas estructurales principales.

También se han usado promotores sintéticos, cuya actividad se ha mejorado mediante mutaciones. Definitivamente los datos obtenidos en varios experimentos sugieren que lo mejor es usar promotores de genes tempranos, ya que en estos casos se obtienen las mejores respuestas de linfocitos T citotóxicos. Para garantizar la expresión del gene foráneo se recomienda el uso de marcos abiertos de lectura, ya que el procesamiento de transcritos no ocurre en el citoplasma.

Esto no representa un problema, ya que las copias de DNA complementario de mensajeros de RNA funcionan bien. Hasta el momento, se han podido expresar en este sistema genes foráneos provenientes de virus y células procarióticas y eucarióticas. Los factores que han contribuido incluyen que la expresión se efectúe en el citoplasma y el uso de factores de transcripción de vaccinia. La expresión en el citoplasma evita los problemas relacionados con la ruptura de sitios crípticos, el procesamiento y el transporte del núcleo al citoplasma. Un buen ejemplo de esto lo representa la expresión de las proteínas estructurales del virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1), cuya expresión se efectúa sin requerir a los factores reguladores *rev* y *tat*.

En el caso de la expresión del gen *gal – pol* del VIH por el virus de la vaccinia recombinante, hay gemación en la célula infectada de partículas semejantes al VIH. Esta expresión tan fidedigna de los genes clonados en el virus vaccinia es lo que hace un buen sistema para la elaboración de vacunas para humanos.

c) Vacunas experimentales. El virus de la vaccinia puede infectar a casi todas las especies de mamíferos y de aves, condición que lo hace por un vector útil para el estudio de la respuesta inmunitaria contra patógenos humanos y de importancia veterinaria. Se han usado vacunas con virus de la vaccinia recombinante para definir antígenos protectores y para mapear los epítomos inmunogénicos de algunos agentes infecciosos, incluyendo a los virus de la hepatitis B, la influenza, la rabia, la parotiditis, el sincicial respiratorio y el herpes simple (44). También se han expresado antígenos tumorales en este vector, usados para la inmunoprolifaxis e inmunoterapia de pacientes con tumores sólidos y malignidades hematógenas. Aunque ya se ha demostrado el valor potencial del virus de la vaccinia como vector para las nuevas vacunas, es necesario realizar ensayos en poblaciones humanas. Los estudios que actualmente están en investigación incluyen el uso de los antígenos recombinantes de la envoltura del VIH-vaccinia y se realizan en Zaire y en los Estados Unidos (45). La vacuna recombinante de la rabia está ya en estudios de campo en Europa.

d) Inmunogenicidad. La gran ventaja que tienen las proteínas recombinantes expresadas por el virus de la vaccinia es que las respuestas inmunitarias que producen son muy semejantes a las inducidas con los antígenos virales naturales durante el curso de una infección viral. Se inducen tanto las respuestas humorales como celulares. La inmunidad que se adquiere con este virus recombinante es duradera, como se ha demostrado en ratones vacunados con un virus recombinante que expresa la glicoproteína D del virus del herpes simple, los cuales se mantenían protegidos un año después de la vacunación. La ruta de inmunización es importante; en el humano la más inmunogénica es la dérmica, reflejando la predilección de los ortopoxvirus por este sitio. Las vacunaciones percutáneas en niños, producen títulos de anticuerpos significativamente mayores y respuestas de mayor duración que por la vía subcutánea. Es posible que el sitio de inoculación también determine el tipo y la magnitud de la respuesta inmunitaria. Aunque usualmente existe una correlación entre la protección y el título de anticuerpos, en el caso de otras vacunas recombinantes del virus de la vaccinia, la protección está determinada por la respuesta celular.

Una vacuna recombinante para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis, fue incapaz de inducir anticuerpos en chimpancés, sin embargo los animales quedaron protegidos; aparentemente estos chimpancés se sensibilizaron aceleradamente produciendo una respuesta de tipo celular.

Las respuestas de linfocitos citotóxicos juegan un papel importante en la protección y eliminación de algunos virus, parásitos y células tumorales. Es preciso por lo tanto, que las vacunas de vaccinia recombinante sean capaces de inducir este tipo de poblaciones.

En experimentos realizados con virus de la influenza, las células autólogas infectadas con virus de la vaccinia recombinante que expresaban antígenos de influenza fueron reconocidas y lisadas por linfocitos T citotóxico. Ocasionalmente, ha sido pobre la respuesta inmunitaria contra algunos antígenos clonados en vaccinia recombinante.

Se han desarrollado varias técnicas para incrementar la inmunogenicidad de estos antígenos, entre las que podemos mencionar: 1) incremento de los niveles de expresión de los genes usando promotores potentes naturales o sintéticos del virus de la vaccinia ; 2) alteración de la presentación de la proteína recombinante sobre la superficie de las células infectadas y 3) incorporación de epitopos extras para linfocitos T, para incrementar el reclutamiento y proliferación de células inmunocompetentes.

e) Seguridad. Debido al extenso uso de la vacuna de la viruela, se conocen muy bien las propiedades clínicas del virus. Se sabe que son comunes, tanto la hinchazón del brazo y la presencia de ampollas en el sitio de inoculación, como la presencia de fiebre. Los efectos secundarios más severos incluyen infecciones progresivas o diseminadas del virus en niños e individuos inmunodeficientes, así como encefalitis o encefalopatía postvacunal , la cual varía de acuerdo con la cepa empleada, desde 1 en 2,000 para la cepa Copenhage, hasta 1 en 200,000 o más para las cepas Wyeth y Lister.

La mayor preocupación del uso de vaccinia como vector de expresión de genes protectores es la infección progresiva en individuos inmunodeficientes. Aunque hay antecedente de un enfermo con SIDA que se recuperó de la infección por vaccinia después de haberse vacunado, es obvio que debe tenerse en mente la preocupación respecto a la vacunación de poblaciones con una alta prevalencia de SIDA. Actualmente se intenta incorporar genes para inmunomoduladores, tales como linfocinas, en virus atenuados.

La expresión de la IL-2 humana evita la infección letal generalizada con vaccinia en ratones desnudos atímicos y puede ser posible que ésto sea extrapolable al caso de otros individuos inmunodeficientes. Se ha demostrado que la expresión de IL-2 también atenúa al virus de la vaccinia recombinante en roedores inmunoincompetentes y en algunos primates, sin reducir significativamente la inmunogenicidad del vector. Finalmente, es posible que se incremente la seguridad de las vacunas recombinantes alterando la ruta de inoculación, si es que esto no modifica la inmunogenicidad, por lo que es necesario considerar rutas como la intramuscular, la oral y la subcutánea.

f) Aplicaciones clínicas. La experiencia clínica con el virus de la vaccinia recombinante aún es limitada. Una de las preguntas que aún permanecen sin respuesta es su aplicabilidad en individuos previamente vacunados contra la viruela.

La mayoría de los revacunados desarrollan pequeñas lesiones o por lo menos una induración, lo que sugiere una replicación viral, lo que podría hasta cierto punto garantizar su funcionamiento. En teoría, si existe inmunidad en contra de alguno de los antígenos foráneos expresados por un virus vaccinia polivalente, la replicación del vector podría restringirse, lo que reduciría la respuesta contra los antígenos incorporados. En principio, esto podría limitar la utilidad de una vacuna de vaccinia polivalente recombinante que contuyera un antígeno contra el que ya existiera inmunidad.

La vacunación con virus recombinante polivalente o con una mezcla de recombinantes monovalentes, sería preferible a la vacunación secuencial con cada nuevo recombinante monovalente accesible. De ambas alternativas, la producción masiva del vector polivalente sería más simple, así como su formulación y su administración. Además, una mezcla de virus recombinantes. podría conducir a interferencia viral en las células adyacentes infectadas, así como a una eficiencia de infección distinta para los diferentes vectores, lo que resultaría en poca inmunogenicidad. Aunque los experimentos en ratón han confirmado que la vaccinia polivalente recombinante protege igual que recombinantes monovalentes (56), aún no se ha realizado una comparación directa entre un vector polivalente y una mezcla de recombinantes monovalentes.

B: VACUNAS DE BACTERIAS ATENUADAS A VIRULENTAS

Cepas de *Salmonella* como vectores de expresión.

Durante los últimos años han surgido problemas asociados al uso de las vacunas bacterianas vivas, generalmente debido a la falta del conocimiento racional de los genes responsables de su virulencia. Se han identificado genes que codifican para factores de virulencia y se ha logrado la atenuación racional de especies como: *Salmonella typhimurium*, *E.coli*, *Vibrio cholerae* y *Bordetella pertussis*. Las especies de *Salmonella* son patógenas entéricas en diferentes hospederos y una vez que han entrado en intestino invaden la mucosa. Algunas especies como *Salmonella typhimurium* pueden establecer infecciones sistémicas, infectando células y órganos del sistema retículo endotelial. Los animales que se recuperan de la salmonelosis presentan anticuerpos circulantes y en secreciones, además de una respuesta inmunitaria celular.

Se ha dado mucha atención a algunas cepas de *Salmonella*, que tienen una alta inmunogenicidad y que pueden ser usadas como vacunas orales ya que son sistemas potenciales de transporte de antígenos foráneos.

Dentro de las proteínas que se han expresado en *Salmonella* se encuentran las de *Shigella*, de *Streptococcus pyogenes*, de *Vibrio cholerae* y la proteína del circunsporozoito de *Plasmodium berghei*.

El uso de cepas avirulentas de *Salmonella* para expresar antígenos foráneos, que induzcan respuestas inmunitarias humorales, celulares y secretorias, se basa en cuatro hallazgos: 1) la llegada de antígenos al tejido linfoide asociado al intestino (TLAI) y a las placas de Peyer, lleva a una respuesta secretoria generalizada en la que la IgA de secreción (IgAs) baña a toda las mucosas; 2) durante muchos años se ha sabido que *S. typhi* en primates y *S. typhimurium* en ratones, pueden colonizar el intestino, persistiendo y proliferando en el TLAI, así como en el hígado y bazo antes de establecer una bacteremia letal ; 3) las cepas de *Salmonella* pueden atenuarse mediante la introducción de algunas mutaciones, sin que éstas alteren la colonización inicial del TLAI ; 4) existe una información muy basta acerca de factores de colonización y virulencia bacterianos, virales y parasitarios.

Estas consideraciones hicieron que algunos investigadores utilizaran mutantes atenuadas de *Salmonella* como vectores de expresión de genes foráneos de agentes patógenos, para llevarlos directamente al TLAI. Esta estrategia en las enfermedades gastrointestinales, tiene un beneficio adicional que es que las cepas de *Salmonella* pueden colonizar tanto el intestino grueso como el delgado, lo que estimula la inducción de respuestas inmunitarias secretorias locales.

Una cepa vacunal atenuada ideal, deber contar con ciertas características, como son: 1) ser totalmente avirulenta y muy inmunogénica ; 2) que sea capaz de inducir protección con una dosis única ; 3) en el caso de la cepa atenuada avirulenta de *Salmonella*, debe retener su capacidad para colonizar el intestino y el TLAI sin causar enfermedad alguna ; 4) las cepas deberán tener dos o más mutaciones que aseguren la falta de reversión de la bacteria ; 5) el fenotipo atenuado no tiene que afectarse por la alimentación del individuo vacunado ; 6) el sistema deberá de asegurar, en el individuo vacunado, la expresión de los genes clonados, para que se induzca una inmunidad protectora y 7) la cepa debe cultivarse, mantenerse y administrarse con facilidad.

C: *Mycobacterium bovis*, CEPA BCG, COMO VECTOR DE EXPRESION

El bacilo de Calmette y Guérin (BCG) es una cepa atenuada proveniente del agente de la tuberculosis bovina y se usa extensamente para proteger contra la tuberculosis humana. A la fecha, se han realizado muchos esfuerzos para desarrollar una nueva cepa recombinante de BCG que exprese antígenos de diferentes patógenos. El uso del BCG se debe en gran parte a que puede ser administrado a cualquier edad después del nacimiento, tiene muy pocas complicaciones, posee propiedades de adyuvante y sobre todo, porque una sola dosis puede conferir inmunidad celular prolongada.

En micobacterias, se han usado dos enfoques para desarrollar un sistema genético que permita la introducción, mantenimiento y expresión estable de genes foráneos. En el primero, plásmidos multi-infectivos (llamados en inglés *shuttle*), que se pueden replicar en *E. coli* como plásmidos y en micobacterias como fagos, han permitido la introducción de DNA foráneo en *M. smegmatis* y en cepas vacunales de BCG. El segundo incluye la construcción de una serie de plásmidos *shuttle* híbridos que permiten la identificación de genes que codifican para la resistencia a la kanamicina como un marcador de selección, lo que favorece el desarrollo de un sistema eficiente para la transformación genética de micobacterias. Estos nuevos vectores expresan en forma estable algunas proteínas de *M. tuberculosis* y de *M. leprae*, aunque en poca cantidad, por lo que sería adecuado incluir señales que aumentarían su producción.

D: BACULOVIRUS COMO VECTORES PARA GENES FORANEOS

Uno de los objetivos iniciales en la aplicación de la tecnología del DNA recombinante a la producción de vacunas, fue la investigación de sistemas de expresión génica que no sólo produjeran grandes cantidades de proteínas recombinantes, sino también las modificaran en forma similar al huésped natural.

Se han usado varios sistemas, principalmente *E. coli* y *Bacillus subtilis*, los cuales se han sustituido por otros sistemas, ya que los procariotes no realizan modificaciones post-transcripcionales, características de los eucariotes, como la glicosilación y la fosforilación. Las levaduras han sido la mejor alternativa, aunque los avances recientes en la genética de virus de invertebrados ha producido un impresionante desarrollo de sistemas de cultivos celulares que permiten altos niveles de síntesis y procesamiento de productos de transcripción, requisito para la producción a gran escala de antígenos recombinantes.

El virus nucleopolihédrico *Autographa californica* es el mejor ejemplo del uso de virus de invertebrados. El sistema usa una línea celular de ovario de la polilla *Spodoptera frugiperda* (67). Cuando estas células son infectadas con el baculovirus que acarrea al gene foráneo, sintetizan proteínas recombinantes que son modificadas post-transcripcionalmente. La alta productividad del sistema está determinada por la eficiencia del promotor del gene que codifica para la polihedrina, el único componente de la matriz que actúa como escudo protegiendo a las partículas virales, cuando éstas se encuentran fuera del insecto. En fases tardías de la infección, la polihedrina constituye hasta un 60 % del total de proteína producidas por las células de *S. frugiperda*. Varias proteínas de eucariotes se han producido con vectores derivados de baculovirus (68), dentro de las cuales podemos contar al interferón y a la interleucina-2, además de otras proteínas virales que pueden llegar a constituir la base de vacunas subunitarias.

E: VACUNAS DE PEPTIDOS SINTETICOS

Sela y Amon fueron los pioneros en la producción de antígenos sintéticos. En 1982, utilizaron tres segmentos de la toxina diftérica (tetra, hexa y octadecapéptidos sintéticos) y lograron inducir anticuerpos contra la toxina nativa en cobayos. Como adyuvante, usaron muramil dipéptido y como acarreador una cadena de poli- (DL)-alanina.

El mismo año, Bittle y col., demostraron que podían proteger a cobayos de la fiebre aftosa, al vacunarlos con un segmento de 20 aminoácidos de una de las proteínas del virus que causa la enfermedad. Aunque esta misma vacuna no dio buenos resultados al probarse en el ganado (debido a que no induce IgG2 sino IgG1 que no es protectora), estos resultados iniciaron el desarrollo de vacunas de péptidos sintéticos.

Ahora se sabe que la presentación de un péptido multimérico facilita la inducción de una respuesta inmunitaria, inclusive en forma de octámero. Los péptidos sintetizados en una columna de residuos de lisina no requieren de acarreadores y pueden inducir respuestas humorales hasta de dos órdenes de magnitud mayor que el péptido monomérico. El uso de los octámeros fue desarrollado por Tam en 1988 y se ha usado con varios péptidos con excelentes resultados; los complejos se llaman MAP, del inglés *multiple antigenic sites*.

Debido a que la inducción de una respuesta de anticuerpos contra antígenos timo dependientes involucra que los linfocitos T y los B reconozcan diferentes determinantes de la misma molécula, un factor importante que debe tomarse en cuenta para el desarrollo de una vacuna de péptidos sintéticos es la presencia simultánea de epitopos para linfocitos T y para linfocitos B. Se sabe que no se translanan los epitopos para T y para B en la misma molécula y si el repertorio para linfocitos B es potencialmente ilimitado, el que corresponde para T se encuentra limitado por la restricción genética, ya que el receptor de estas células sólo reconoce la asociación que se forma entre las moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad y los péptidos producidos después del procesamiento antigénico.

Jolivet y col. construyeron diferentes vacunas polivalentes con cuatro diferentes epitopos, tres para linfocitos B y uno para T y demostraron que sólo se producían anticuerpos contra los epitopos B cuando las vacunas incluían el epitopo para T. Para desarrollar una vacuna con péptidos sintéticos hay que tomar en cuenta tres factores: 1) la utilización de péptidos polimerizados o unidos a una molécula acarreadora; 2) la inclusión de epitopos para linfocitos T y B y 3) la incorporación de un péptido capaz de unirse a la mayor cantidad posible de moléculas clase II diferentes.

Hasta el momento, son varias las vacunas de péptidos sintéticos elaboradas para uso humano; sin embargo, ninguna se encuentra en uso y pocas, como las antimalariales, son las que se han empleado en estudios de campo fases I y II. Otros investigadores diseñaron una vacuna contra el esporozoito de *Plasmodium falciparum* que consta del péptido (NANP)₃ conjugado a toxoide tetánico con la que se han hecho ensayos de campo fases I y II.

F: ANTICUERPOS ANTI-IDIOTIPO Y SU USO COMO VACUNAS

El sistema inmunitario se comporta como una red en la que los linfocitos y sus productos (anticuerpos y linfocinas), interactúan a través de estructuras y células accesorias. Durante los últimos 15 años, varios grupos de investigación han estudiado la potencialidad que como vacunas tienen los anticuerpos anti-idiotipo (Ac- α Id), construidas con la imagen de un antígeno proveniente de un agente patogénico.

Son varios los factores que hacen atractiva a una vacuna anti-idiotípica (V- α Id), por ejemplo en circunstancias en las que el antígeno que sería el inmunógeno ideal es de ocurrencia rara, se encuentra en poca cantidad o no se conoce, como en el caso de los antígenos tumorales o bien cuando es tóxico *per se* y pierde su inmunogenicidad cuando se le destoxifica.

Un anticuerpo contra el antígeno con que se inmuniza se llama anticuerpo 1 (Ac1). Cuando el Ac1 se usa para inmunizar un segundo animal de la misma especie, el anticuerpo resultante que se combina con el sitio activo del Ac1 se llama Ac2 (anticuerpo anti-idiotipo o Ac- α Id). Este Ac- α Id usado como antígeno en un tercer individuo da anticuerpos (Ac3) contra el sitio activo del Ac2, que tienen la misma especificidad que el Ac1 y neutralizarían al antígeno original, inclusive *in vivo*, si éste forma parte de un agente infeccioso.

Lo interesante es que cuando el Ac2 es utilizado para inmunizar un animal, éste produce anticuerpos Ac3 que reaccionan contra el antígeno que generó la primera respuesta y con el que nunca estuvo en contacto; expresado en otras palabras, el Ac2 inmunológicamente se comporta como si fuera el antígeno o como su imagen especular. Algunos autores designan al Ac2 como la imagen interna del antígeno. Este es precisamente el fenómeno que las V- α Id aprovechan, ya que el sistema inmune no puede distinguir si un anticuerpo es un idiotipo o un anti-idiotipo.

Las vacunas que se basan en el mimetismo antigénico con anticuerpo se llaman idiotípicas o de imagen interna. El concepto de que el idiotipo de un anticuerpo está relacionado con la estructura de la región hipervariable del sitio activo del mismo fue propuesta en los años setenta. Los idiotipos se encuentran localizados en la segunda o tercera región determinante de complementariedad (CDR) de los segmentos hipervariables de las cadenas pesadas y de las ligeras. Un idiotipo puede comportarse como epítipo por varias razones: por ejemplo los idiotipos que presentan fortuitamente secuencias de aminoácidos idénticas a las de algún epítipo del agente infeccioso o agente inmunizante, lo cual se ha visto en el caso de un reovirus en donde un epítipo tiene secuencias idénticas a la segunda CDR de la cadena kappa de un Ac2 monoclonal obtenido en ratón.

Otra razón por la cual los Ac2 pueden funcionar como antígenos es cuando representan una versión topoquímica de un epítipo, esto no requiere de una estructura primaria idéntica entre el idiotipo y el epítipo, sino simplemente de un mimetismo estereoquímico.

G: NUEVOS ADYUVANTES Y PRESENTACION DE ANTIGENOS

El uso cada vez más extendido de vacunas con antígenos definidos tiene la ventaja de excluir todos los componentes extraños y tóxicos del organismo completo. Sin embargo, las vacunas subunitarias que hacen uso de estos antígenos se ven afectadas por la falta de inmunogenicidad cuando se administran solas.

Para eliminar esta dificultad, los investigadores que trabajan con modelos animales las acompañan de sustancias que no se pueden incluir en las de uso humano, como son el adyuvante completo de Freund (ACF) o la albúmina sérica bovina. De todos los adyuvantes disponibles, sólo el alumbre (hidróxido de aluminio) se ha autorizado para uso humano. Afortunadamente existen varios grupos interesados en buscar nuevas opciones que permitan incrementar la inmunogenicidad de péptidos y proteínas recombinantes ya continuación se describirán algunos de ellas:

1. Proteosomas y anclas hidrofóbicas

Los proteosomas son proteínas altamente hidrofóbicas, generalmente provenientes de membranas celulares, que cuando se purifican naturalmente se asocian entre si debido a las interacciones hidrofóbicas proteína-proteína y forman vesículas multimoleculares de 60 a 100 nm o fragmentos vesiculares membranosos. Los primeros proteosomas fueron producidos con proteínas de la membrana externa de meningococos y el nombre se empleó para enfatizar sus propiedades físicas y biológicas. Las proteínas de membrana externa de otras bacterias tienen las mismas características. Se han seleccionado a los proteosomas para uso en humanos debido a que

1) Son seguros, ya que se han empleado en humanos sin causar daño.

2) Debido a su estructura y tamaño son comparables con ciertos virus y con los liposomas; además, su hidrofobicidad y el ancla peptídica que los une a los antígenos permiten una mayor persistencia de éste, evitando su rápida degradación y asegura una mejor presentación antigénica.

3) Son potentes mitógenos de linfocitos B humanos.

4) En la conjugación covalente de péptidos a acarreadores es importante la orientación que los primeros adquieran en el espacio. En el caso de los proteosomas, la orientación de los péptidos se regula mediante la adición de una cola hidrofóbica en uno de los extremos del péptido, la cual funciona como un ancla que permite la unión hidrofóbica del péptido al proteosoma.

En general el ancla hidrofóbica puede ser un grupo lauril o una serie de 5 a 21 aminoácidos hidrofóbicos. Además, durante la síntesis del péptido se puede introducir una cisteína entre el epítipo relevante y el ancla, que incrementa la estabilidad del complejo. Estabilizar al péptido a través de un ancla hidrofóbica es muy importante, ya que se ha demostrado la alta frecuencia de epítipos hidrofóbicos. La orientación obligada del péptido al proteosoma garantiza su correcta exposición.

5. La producción de proteosomas para uso humano es muy sencilla, y los complejos con péptidos pueden realizarse mediante la liofilización de mezclas salinas de proteosomas y péptidos con anclas hidrofóbicas.

6. El sistema es versátil y aplicable a péptidos sintéticos, proteínas transmembranales con secuencias naturales hidrofóbicas (por ejemplo, la hemaglutinina del virus de la influenza) o a proteínas recombinantes. Al incrementar la inmunogenicidad de polisacáridos capsulares de bacterias, son acarreadores potenciales y adyuvantes para diversos inmunógenos.

2. Complejos inmunoestimulantes (ISCOM)

Los esfuerzos para crear vacunas subunitarias eficaces hizo que Morein y col. asociaron físicamente antígenos con adyuvantes, lo que reduce tanto la cantidad de adyuvante requerida para obtener un incremento óptimo de la respuesta inmunitaria, como los riesgos de efectos secundarios.

Los ISCOM son el resultado de esta unión y están constituidos por un esqueleto (matriz) de adyuvante Quill A conjugado a colesterol. El sistema se elabora por la centrifugación de proteínas membranales solubilizadas con detergentes, lípidos membranales (incluyendo colesterol) y Quill A (una saponina glicósida de la corteza de *Quillaja saponaria*, Molina), en gradientes de sacarosa para formar complejos hidrofóbicos (matriz), donde se pueden incorporar varias copias del antígeno mediante interacciones hidrofóbicas. Como la matriz determina la estructura, los ISCOM que contienen varios antígenos que varían en tamaño y forma, se observan prácticamente idénticos bajo el microscopio electrónico. Se pueden provocar respuestas humorales y celulares usando antígenos presentados en forma de ISCOM inoculados por vía parenteral o local (intranasal).

La respuesta humoral inducida por los ISCOM generalmente es 10 veces mayor que la que se puede lograr con la misma dosis de antígeno presentada en micelas o en partículas virales inactivadas, por lo que se puede reducir a una décima parte la cantidad de antígeno en comparación con la empleada con otros adyuvantes, para obtener respuestas de la misma magnitud. Probablemente la eficiencia de los ISCOM se deba a su rápido transporte al tejido linfóide; aunque se desconoce su mecanismo de inmunogenicidad ofrecen una excelente alternativa para usarse en vacunas. Actualmente se realizan estudios de toxicidad, ya que de 10 a 50 µg de Quin A son tóxicos para el ratón, por lo que en las nuevas formulaciones el exceso de Quill A que no contribuya a la adyuvancia tendrá que ser eliminado.

3. Liposomas

Los liposomas son vesículas artificiales con bicapas lipídicas, cuya capacidad inmunogénica es limitada por el tipo de adyuvante que se encuentra dentro del liposoma o que se usa para formar las bicapas. Los adyuvantes más usados son surfactantes naturales como la lecitina, la estearilamina y diferentes tipos de fosfatidilcolinas, de éstas últimas las más empleadas tienen ésteres de hidrocarburos alifáticos que incrementan la polaridad de los liposomas.

Los liposomas son muy útiles debido a que los antígenos y los adyuvantes se pueden atrapar dentro de la vesícula, o presentarse sobre la bicapa. En su construcción es importante el considerar el origen de los fosfolípidos empleados, ya que sería posible que al usar derivados de células humanas se induzcan respuestas inmunitarias.

4. Virosoomas (Inmunosomas)

Los virosoomas son liposomas que tienen integradas proteínas virales. Son considerados excelentes candidatos a incrementar la inmunogenicidad de proteínas superficiales o membranales, debido a que estas últimas presentan en forma natural anclas o colas hidrofóbicas que pueden insertarse en los liposomas adquiriendo la conformación de la molécula nativa. Los virosoomas preparados con hemaglutinina del virus influenza y con proteínas membranales del virus de la rabia (87) han demostrado ser tan inmunogénicas como las partículas virales completas. Los virosoomas que contienen moléculas clase I del complejo principal de histocompatibilidad en forma adicional, pueden activar *in vitro* linfocitos T citotóxicos.

5. Microesferas biodegradables

Además de la necesidad que existe de desarrollar métodos apropiados para incrementar la inmunogenicidad, también es urgente identificar procedimientos de vacunación que sean efectivos contra organismos que penetran al organismo a través de vías respiratorias y de la vía oral. Las superficies de las mucosas en el hombre cubren una extensa área de 400 m² y son semipermeables. Estas barreras imperfectas constituyen una de las mejores vías de entrada para material antigénico y son el sitio de acceso y replicación para un gran número de agentes patógenos. A diferencia del medio interno, la principal clase de inmunoglobulina sintetizada en las mucosas es la IgA secretoria (IgA_s) cuya producción diaria sobrepasa la producción diaria total de las demás inmunoglobulinas; sin embargo, la síntesis de IgAs sólo se induce en forma eficiente a través de la inmunización local a nivel de mucosas, de aquí la importancia de desarrollar vacunas que puedan inducir respuestas de este tipo.

Eldridge y col. desarrollaron un sistema de transporte de vacunas que usa microesferas monolíticas construidas con poli (DL-lactidil-co-glicolil) (DL-PLG). Este copolímero biocompatible y biodegradable se sintetiza con el mismo material que se usa para producir el hilo quirúrgico reabsorbible, mismo que se ha empleado sin problemas en el humano. La vacuna es homogéneamente dispersada dentro de la matriz copolimérica en un estado seco, lo que le confiere una excepcional estabilidad. Además el grado de biodegradación, y por lo tanto el grado de liberación de la vacuna, pueden controlarse a través de varios factores, dentro de los cuales está el tamaño de las microesferas y la cantidad de lactidil con relación a la de glicolil, lo que determina la velocidad con que los enlaces tipo éster se hidrolizarán para dar ácidos láctico y glicólico. La inyección de microesferas con diámetros menores a los 10 μ m induce potenciación de la respuesta de anticuerpos, lo que se puede explicar en función de que al ser depositados localmente hay liberación lenta pero son rápidamente fagocitados por células presentadoras de antígeno.

Las microesferas de mayor tamaño (> 10 μ m) no son fagocitables, por lo que el mecanismo de adyuvancia se puede deber a un procesamiento antigénico favorable, con la consecuente correcta presentación a linfocitos T. En favor de esta observación existe la evidencia de que la respuesta humoral contra antígenos timo independientes, como son los polisacáridos bacterianos, no se ve potenciada cuando éstos se asocian a microesferas. En conclusión, las microesferas de 1 a 10 μ m de diámetro son un sistema de transporte y protección adecuado para antígenos protectores con funciones inmunopotenciadoras para lograr respuestas de anticuerpos en las mucosas.

H) LA VACUNA RECOMBINANTE CONTRA LA HEPATITIS B

Esta es la primera y única vacuna recombinante aprobada hasta el momento para uso humano, constituyendo sin lugar a dudas el mejor ejemplo de que las nuevas tecnologías ofrecen un brillante futuro para el desarrollo de vacunas.

La protección de la vacuna se basa en la inducción de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). Para producir la vacuna se insertó el gen que codifica para el HsAg en un vector de expresión, este gen contiene tres dominios, cada uno con un códon de iniciación ATG: preS1, preS2 y S.

Estos tres dominios definen tres polipéptidos, siendo el dominio S el que codifica para un polipéptido de 24 kDa que es la principal proteína que constituye las partículas de 22 nm presentes en el plasma de humanos infectados con el virus. Debido a esto, el gene S es el que se empleó para ser expresado en un sistema celular diferente a *E. coli*, la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (90). La propiedad clave asociada con la excelente inmunogenicidad de la vacuna de HBsAg producida en levaduras, es la presencia de todos los epítomos que inducen la respuesta protectora de anticuerpos, en especial los que se encuentran en todos los subtipos del virus dentro de la secuencia de aminoácidos 124 a 137 en el polipéptido S. La excelente inmunogenicidad y la prolongada protección conferida por esta vacuna sientan las bases para emplear un enfoque similar en el desarrollo de vacunas contra otras enfermedades.

CAPITULO VII

INVESTIGACIÓN APLICADA PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS EN MEXICO

En México existen diversas instituciones que están realizando estudios para el desarrollo de vacunas, las cuales cuentan con investigadores con amplia experiencia científica en este campo. Los siguientes 20 desarrollos se pueden clasificar de forma general como un grupo de ciencia aplicada, enfocada al desarrollo de un producto que tiene aplicación en el campo de la prevención o tratamiento de las enfermedades (91):

- *Vacuna contra infecciones de las mucosas.* Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV). Dr. Rubén López Revilla.
- *Anticuerpos monoclonales contra las subunidades A y B de la toxina del cólera.* Departamento de Biología Celular. CINVESTAV. IPN. José Manuel Hernández.
- *Clonación de los genes de las proteínas E y Ns1 del Dengue Tipo 2 usados para vacunación genética.* Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Mellano Sánchez y del CINVESTAV, Santos Argumedo L y Cedillo Barrón L.
- *Desarrollo de una vacuna contra Clostridium difficile. Influencia de rutas de inmunización y de adyuvantes en la inducción de inmunidad protectora de hámsters.* CINVESTAV. IPN. Dr. Torres López.
- *Desarrollo de receptores análogos y vacunas contra infecciones emergentes : Virus de Inmunodeficiencia Humana, Vibrio cholerae, Campylobacter y Escherichia coli.* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Dr. Guillermo Ruiz Palacios y Santos.
- *Estrategias para la vacunación en infecciones por rotavirus.* Departamento de Infectología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" . Dr. Guillermo Ruíz Palacios.

- *Escalamiento industrial de una vacuna génica (ADN) contra la rabia.* Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dr. José Álvaro Aguilar Setién.
- *Obtención y evaluación funcional para el desarrollo de anti-venenos y anticuerpos recombinantes humanos.* Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Dr. Alejandro Alagón Cano.
- *Análisis filogenético de la patogénesis de Escherichia coli y Helicobacter pylori para la selección de marcadores epidemiológicos y diseño de vacunas.* Ecología, UNAM. Dra. Valeria Souza Saldívar.
- *Construcción de un virus recombinante (Vaccinia-Dengue) que expresa la proteína E del virus Dengue y su uso en estudios seroepidemiológicos como vacuna potencial.* Instituto Nacional de Salud pública. Centros de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI). Dr. Celso Ramos.
- *Producción de una vacuna contra la fiebre tifoidea a base de un conjunto químico del antígeno vi de Citrobacter freundii y porina ompc recombinante de Salmonella typhi.* Inmunoquímica, Especialidades CMN. S. XXI. IMSS, Hospital de Nutrición, SSA y CINVESTAV, Montaña C. Salazar R.M., Chávez M., Maldonado B.C., Ortiz-Navarrete V., López-Macías C. E Isibasi A.
- *Salmonella typhi como acarreador de antígenos.* Investigación Médica en Inmunoquímica. Coordinación de Investigación Médica del IMSS. CMN. Siglo XXI. Dr. César González Bonilla.
- *Optimización de procesos celulares para incrementar la producción de moléculas biológicas de interés comercial.* Ingeniería celular y Biodiversidad. UNAM. Dr. Francisco Bolívar Zapata.
- *Caracterización de anticuerpos con potencial neutralizante del Virus de la Inmunodeficiencia Humana.* Instituto de Investigaciones Biomédicas. Huerta L. Gevorkian G. Larralde C.
- *Desarrollo de una vacuna génica contra el Virus de Papiloma Humano. Basada en la inoculación de fragmentos de DNA desnudo que codifican antígenos particulares del HPV.* Departamento de Biología Molecular. Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM. Dra. Leticia Rocha Zavaleta.

- *Búsqueda de antígenos inmunoprotectores en contra de Mycobacterium tuberculosis.* Departamento de Inmunología. Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM. Dr. Raúl Mancilla.
- *Caracterización de la respuesta inmune protectora por inmunización intranasal con péptidos sintéticos de la familia de CFZ/I de Escherichia coli enterotoxigénica (ETEC).* Facultad de Medicina. UNAM. Dra. Yolanda López Vidal.
- *Modelo in vitro para la identificación de genes de Salmonella typhi candidatos para la construcción de cepas vacunales.* Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Dr. Aguilar del Real.
- *Proteínas de membrana externa de Klebsiella pneumoniae como posible candidato para la construcción de una vacuna.* Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Coordinación de Investigación Médica. IMSS y Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Dr. Alcántar Curiel, Dr. García la Torre, Dr. Ortiz, Dr. Isibasi y Dr. J.I. Santos.
- *Uso de citocinas en el desarrollo de vacunas.* Laboratorio de Inmunología y Virología. Facultad de Ciencias Biológicas. UANL. Dr. Juan Manuel Alcocer González.

En cuanto al desarrollo de vacunas recombinantes y de moléculas inmunoreactivas, hay un interés principal en líneas de investigación en la Inmunotecnología Molecular, particularmente la aplicación de biomoléculas expresadas en la superficie de fagos filamentosos (Phage Display) útiles en el diagnóstico clínico.

En el Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, Manoutcharian K.²⁰ se está profundizando en el desarrollo de vacunas recombinantes contra la cisticercosis en donde ha identificado genes de *Taenia crassiceps* a partir de una biblioteca de expresión de DNAc y posteriormente usa proteínas recombinantes y péptidos sintéticos como posibles vacunas y/o para el diagnóstico de la Neurocisticercosis (NCC).

²⁰ Manoutcharian, K., Terrazas, L.I., Gevorkian, G., Govezensky, T. 1999. DNA pulsed macrophage-mediated cDNA expression library immunization in vaccine development. Vaccine.18:389-391.

Además, en el mismo departamento Pascal Herion ²¹ y Rafael Saavedra ²² están trabajando en el desarrollo de una vacuna recombinante contra la Toxoplasmosis causada por *Toxoplasma gondii*, a través de la identificación, clonación, secuenciación y caracterización de un nuevo antígeno del parásito de 54 kDa, denominado ROP2.

Las propiedades biológicas e inmunológicas de este antígeno sugieren que reúne los requisitos para su consideración como vacuna subunitaria contra la toxoplasmosis. Además el mismo Saavedra esta tratando de aplicar una inmunización contra *Toxoplasma gondii* usando oligonucleótidos con secuencias inmunoestimuladoras (CpG) como adyuvante. En el mismo Instituto pero ahora en el departamento de Biología molecular y biotecnología, Ricardo Rosales ²³ está desarrollando vacunas recombinantes contra infecciones humanas del tipo del papiloma humano al tratar de clonar genes del papilomavirus.

Por otro lado, cabe mencionar que los dos Institutos que se encargan de la producción de vacunas tanto de origen viral como de origen bacterial para el sector salud son el Instituto Nacional de Virología y el Instituto Nacional de Higiene respectivamente, llamados en conjunto BIRMEX (Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México).

²¹ Leyva R, Héron P, Saavedra R. Genetic immunization with plasmid DNA coding for the ROP2 protein of *Toxoplasma gondii*. (2000) Parasitology Research, en prensa.

²² Saavedra R., et al. Epitopes recognized by human T lymphocytes in the ROP2 protein antigen of *Toxoplasma gondii*. Infect. Immun. 1996,64: 3858-3862.

²³ Rosales, R. Lopez, M, and Jose, M.V. Clinical Trial of the therapeutic use of the recombinant virus MVA E2 in patients with NIC-I lesions produced by oncogeneic papillomavirus. En preparación.

Ha sido un gran logro del Instituto Nacional de Virología haber desarrollado el proyecto de "Producción de Vacuna Antipoliomielítica en Células Vero", el cual va a sustituir los cultivos primarios de riñón de mono *Erythrocebus patas*, que ponen en gran riesgo la disponibilidad de sustrato celular para la producción de la vacuna. Las células Vero (células epiteliales de riñón de mono verde africano) son seguras, caracterizadas, disponibles, de fácil manejo y autorizadas por la OMS para ser utilizadas en producción de biológicos.

Este proyecto se encuentra en fase de registro ante las autoridades competentes nacionales para la autorización en el cambio de sustrato celular para la producción de la vacuna, habiéndose superado las pruebas de escalamiento a nivel piloto (100 L por granel), demostrando reproductibilidad, eficiencia, seguridad y estabilidad longitudinal. Además también tienen en marcha los proyectos: Producción de vacuna Antirrábica humana en cultivos de células Vero y Desarrollo y escalamiento a nivel industrial de una vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae b*²⁴.

²⁴ Información tomada de la Revista ANÁLISIS ESTRATÉGICO (BIRMEX), 2001: Año III, Número 6

CAPITULO VIII

LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS EN MÉXICO

Llegó al mercado mexicano la más innovadora de las vacunas combinadas, este producto es fabricado por la firma GlaxoSmithKline (GSK), que declara que al buscar satisfacer las necesidades y expectativas a nivel nacional e internacional, da a una vacuna que previene contra seis enfermedades en una sola administración. Dichas enfermedades son la difteria, tosferina, tétanos, hepatitis B, meningitis causada por *Haemophilus Influenzae* tipo B y poliomielitis ²⁵.

Esta vacuna, viene a revolucionar el mundo de la vacunación en México, ya que se reducen de nueve a sólo tres el número de inyecciones que protegen la vida del recién nacido, dentro del primer año de vida, contra las seis enfermedades infecciosas, que además son las más importantes en la infancia. Esto trae como beneficios la eliminación de situaciones de estrés tanto en los padres como en el paciente mismo, y favorece una mejor cobertura y esquemas completos de vacunación.

El incremento en el número de los antígenos vacunales recomendados para el uso en la inmunización rutinaria de infantes, está conduciendo el desarrollo de las nuevas combinaciones de vacunas, polivalentes, pediátricas para proteger a niños contra enfermedades múltiples. Recientemente se habían desarrollado otras combinaciones de vacunas polivalentes, tales como DTPa-IPV/Hib (Infanrix Penta) y DTPa-Hb/Hib (actualmente usada en México). Combinar los antígenos múltiples en pocas inyecciones, es de mayor importancia clínica, pues proporciona medios más convenientes y más prácticos para alcanzar el seguro y eficaz control de las enfermedades prevenibles por vacunación. Según GSK, luego de diez años de investigación, fue posible la creación de esta vacuna que protege contra las seis distintas enfermedades al mismo tiempo.

²⁵ Información tomada de la Revista ANÁLISIS ESTRATÉGICO (BIRMEX), 2002: Año IV, Número 3

Esta revolucionaria vacuna no tiene células completas provenientes de bacterias, lo que le da la ventaja de producir menos reacciones adversas que otras vacunas que incluyen células (bacterias) muertas.

Las ventajas de los antígenos que constituyen los preparados hexavalentes son: a) permiten en una sola inyección de 0.5 mL prevenir seis enfermedades, b) están más purificados, c) son poco reactogénicos, d) presentan muy buena inmunogenicidad, e) no contienen como conservador el tiomersal y f) permitirán ayudar al Programa de Erradicación del virus de la Poliomielitis. La fracción poliomielitis se aplica en la forma inactivada empleando cepas muertas, evitando así la posibilidad de "polio paralítica asociada a la vacuna oral", riesgo que se presenta con las vacunas atenuadas.

La vacuna hexavalente ya fue autorizada en Europa. Alemania será el primer país europeo que comercialice la vacuna. Se estableció que dado que el costo de esta vacuna es más alto, deberán ponderarse criterios de eficiencia, pero se estima que otros países deberán incorporarla a su actual Sistema Nacional de Salud. En el mercado existe otra vacuna hexavalente producida por Aventis, cuyo nombre es Hexavac (DPaT-IPV/Hib-Hb).

Estas son las condiciones de la competencia real en el mercado. La competencia está aquí y la batalla se libra hoy.

CAPITULO IX

VACUNAS A PRODUCIR

A principios del siglo pasado se desarrollaron las primeras vacunas como resultado de la necesidad que tenía la humanidad para protegerse de las enfermedades. No se consideraba si quien las necesitaba podía pagarlas. Sin embargo, a principios del siglo actual, es decir 100 años después, el concepto cambió de forma relevante. Hoy en términos generales, para desarrollar y producir vacunas, es necesario primero contestar a la siguiente pregunta: ¿quién necesita las vacunas que se van a desarrollar? La respuesta genera dos grandes segmentos de mercado a atender 1) la población de los países desarrollados y 2) la población de los países en desarrollo o de los países de bajos ingresos (pobres).

Dependiendo a cuál de estos mercados se quiere atender, surgen otras preguntas: a) ¿tiene el segmento seleccionado dinero para pagar por las vacunas que sean desarrolladas?, b) la atención del segmento seleccionado, ¿representa la posibilidad de extender la atención al otro segmento?, c) si se decide atender al segmento de los países en desarrollo y de bajos ingresos, ¿esto representa una oportunidad de negocios? Evidentemente existe un número importante de interrogantes a responder, para determinar cuáles vacunas se deben desarrollar y producir. Una condición crítica a considerar, es que si no es negocio, no es sustentable.

Otro aspecto que se puede apreciar a simple vista, es que en los últimos años la industria farmacéutica de los países desarrollados ha encontrado que los altos costos en el desarrollo de vacunas están asociados con el futuro de la investigación y el desarrollo. Lo anterior, debido a que tanto la promoción de las vacunas, como el retorno de la inversión al comercializar éstas, implica manejar precios a niveles que no son accesibles para la gente de los países en desarrollo, que además son quienes más necesitan muchas de las nuevas vacunas que deben desarrollarse, entre las que se incluyen las vacunas huérfanas (vacunas que no están siendo desarrolladas por la grandes empresas farmacéuticas)²⁶.

²⁶ Información tomada de la Revista ANÁLISIS ESTRATÉGICO (BIRMEX), 2002: Año IV, Número 3

Por lo anterior, la recién creada Red de Productores de Vacunas de los Países en Desarrollo (DCVMN), elaboró el Proyecto denominado Alianza de Productores de Vacunas (VMA), el cual fue presentado ante la Fundación Gates como propuesta de la DCVMN para desarrollar las vacunas que son necesitadas en los países en desarrollo (DC, por sus siglas en inglés). En él se reitera que las grandes compañías internacionales carecen de orientación al mundo en desarrollo. debido a que existen riesgos que son contrarios a las condiciones requeridas por sus accionistas, para mantener una tasa alta de retorno de sus inversiones. Sin embargo, es necesario reflexionar, ¿cómo puede existir el retorno de la inversión si los clientes no tienen la capacidad de pagar por el beneficio recibido?

El proyecto VMA establece que los productores de vacunas de los DC, consideran diferentes aspectos que los motivan a asegurar la producción y uso de vacunas, incluyendo las huérfanas y otras nuevas contra enfermedades infecciosas de importancia en sus países y regiones. Muchas de las compañías de los DC, tanto públicas como privadas. están tendiendo a responder a las necesidades de vacunas y patrones de enfermedades prevalecientes en sus propios países y por esta razón son necesitados por sus propios gobiernos y autoridades de salud.

Los productores de vacunas de los DC, tienen el compromiso en la prevención de enfermedades y la orientación al servicio público, lo que según ellos. los ubica en una condición ideal y conveniente, para ser socios en la introducción de las nuevas vacunas que permitirán prevenir las enfermedades infecciosas del mundo en desarrollo. El proyecto VMA propone como un nuevo paradigma, el encontrar alternativas costo efectivas para apoyar la producción de vacunas, el cual debería ser también destinado a la producción y distribución de vacunas en los DC. Lo anterior de manera semejante a como actualmente la Fundación Gates apoya con fondos a las universidades e institutos de investigación, que han iniciado un cambio importante en la aceleración del desarrollo de nuevas vacunas para los DC.

El proyecto VMA enfoca los siguientes aspectos como las tendencias futuras que pueden anticiparse en la producción de vacunas: a) las vacunas nuevas dirigidas a los DC, serán producidas primero en estos países, b) la transferencia de tecnología será en forma directa de los institutos de investigación, a los productores de los DC, c) la propiedad intelectual será negociada en una combinación de arreglos nuevos no tradicionales, que beneficiarán a las poblaciones en riesgo de enfermedades, d) la tecnología de producción de vacunas y el *know how* será más ampliamente compartido entre los miembros de la DCVMN, que no es típicamente el caso de las entidades comerciales competitivas, e) el ambiente regulatorio será gradualmente ajustado para que sea funcional con las primeras vacunas producidas para los DC, f) mediante acuerdos regionales y bilaterales se racionalizará la producción y éstos ayudarán a asegurar que no sea interrumpido el suministro de vacunas esenciales, g) los productores de vacunas de los DC miembros de la DCVMN, jugarán un gran papel en el desarrollo de tecnología, especialmente en escalar la producción y en tecnologías únicas relacionadas a la vacunas de los DC, h) los miembros de la DCVMN y sus gobiernos estarán más involucrados en estudios clínicos para las nuevas vacunas y se beneficiarán directamente de los resultados de esos estudios, e i) la DCVMN llegará a ser un socio con influencia para GAVI (Alianza Global para Vacunas e Inmunización), UNICEF, OMS y otras agencias.

El proyecto VMA intenta nivelar las condiciones para la producción de vacunas, ya que según VMA, las firmas farmacéuticas internacionales tienen distintas ventajas en términos financieros, influencia política, poder de compra y alcance global. Ellas ejercen una gran influencia sobre las políticas involucradas en las vacunas. Por su parte, las compañías de los DC, producen dos terceras partes del suministro de vacunas en el mundo, y sin embargo, tienen muy poca influencia en las decisiones para fabricar vacunas y en las políticas de inmunización. VMA plantea que una solución importante a la escasez de vacunas, vacunas huérfanas, y la incrementada expectativa de nuevas vacunas para enfermedades infecciosas en los DC, es tener una DCVMN fuerte y viable.

Tecnologías huérfanas: además de las vacunas huérfanas, existen las denominadas tecnologías huérfanas, que son viables, apropiadas y están disponibles para mejorar la producción de vacunas y su administración en los DC, las cuales han sido abandonadas por el mundo desarrollado. Estas tecnologías tienen el potencial de ser aplicadas por los productores de vacunas de los DC y los gobiernos nacionales, para inmunización segura y más efectiva. Algunas de estas tecnologías que el proyecto VMA ayudará y promoverá son: 1) uniject, 2) tecnologías de estabilidad al calor, 3) inyectores "Ject" y 4) combinaciones de vacunas disponibles para los países en desarrollo.

Las nuevas vacunas propuestas o que están actualmente en desarrollo son: SIDA, tuberculosis, malaria, meningitis, infección parasitaria intestinal causada por *Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*, neumococo, encefalitis japonesa, dengue, cólera, tifoidea, *Shigella* y virus arena. Adicionalmente a éstas, un gran número de nuevas vacunas y combinaciones de ellas, podrían doblar el número de vacunas a producir para el mundo en desarrollo. La propuesta del VMA, vislumbra que esto representará una tremenda presión para los productores de vacunas del mundo entero, para adoptar nuevas tecnologías, incrementar la capacidad de producción y asegurar la calidad. Por estas razones, en la propuesta se aclara que este proceso necesita empezar antes de que las nuevas vacunas en desarrollo estén ya en el campo de las pruebas clínicas y producción piloto.

Vacunas de los DC: Las vacunas que han sido desarrolladas para el mercado de los DC son: Sarampión. DPwT (pertussis células enteras), OPV (poliomielitis oral), TT (Td en algunas áreas), Hepatitis B monovalente, DPwT -HepB, Hib Monovalente, DPwT -Hib, DPwT-HepB-Hib, Meningitis A/C (polisacárido) conjugada y neumococo (polisacárido) 11-valente conjugada. En general, la presentación de los productos es multidosis con tiomersal (mertiolate).

Las metas y objetivos del proyecto VMA actualmente son ilustrativas y requieren cuantificación, según menciona la propuesta, la cual deberá ser hecha con la participación activa del comité directivo de la DCVMN al iniciar el proyecto.

El proyecto VMA está diseñado para apoyar y fortalecer a la DCVMN, en una variedad de caminos enfocados a permitir a sus miembros continuar con el mejoramiento de la calidad de su producción, mientras obtienen voz en los organismos encargados de perfilar las políticas globales de inmunización.

Con la propuesta a la Fundación Gates, la DCVMN busca que sean proporcionados apoyos y ayuda técnica a sus miembros, lo que incluirá un programa de ocho componentes; en general la propuesta solo plantea porcentajes de cómo serán gastados los recursos obtenidos para : 1) Asistencia técnica para producto, producción y llenado, 2) Entrenamiento, 3) Finanzas, suministro, adquisición y comercio, 4) Investigación y desarrollo, 5) Propiedad intelectual, 6) Servicios de información, 7) Reuniones y conferencias, 8) Coordinación, administración y finanzas

Si esta propuesta es aceptada, representa una opción de recibir fondos para desarrollar nuevos proyectos. No obstante, no se aprecia en ella una visión o plan de negocios. Aparentemente, la propuesta es mantenerse mediante la recepción de fondos, haciendo el compromiso de mejorar calidad y participar en el desarrollo de productos y tecnología. Sin embargo, no se aclara cómo serán generadas las utilidades financieras para que sea negocio o bien para que sea sustentable y en su caso cómo sería canalizado el retorno de la inversión en caso de haberlo. Independientemente de que una empresa sea pública o privada tiene el reto de ser rentable o sustentable, de lo contrario tiene dos escenarios: a) quiebra en el caso de las privadas o b) ineficiencia en el caso de las públicas. En ambos casos cualquier empresa (pública o privada) no podría competir en el mercado y no proporcionarla las vacunas necesitadas. Cuando la producción de vacunas no es rentable o sustentable, las vacunas solo son buenos deseos y de esta forma no protegen de las enfermedades.

CAPITULO X

LAS NUEVAS VACUNAS

En la próxima década estarán disponibles para incluirse en los programas de vacunación diversas vacunas, las cuales pueden clasificarse como: a) nuevas vacunas, b) vacunas ya existentes mejoradas y c) nuevas vacunas combinadas. En general se estima que con estos tres grupos de nuevas vacunas, se salvarán ocho millones de vidas al año. Sin embargo, la decisión de agregar una nueva vacuna a un programa de inmunización, está influenciado por diversos factores, en los que intervienen: valores sociales, percepciones de los problemas de salud y aspectos políticos, además de los factores técnicos. Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en el año 2000 un documento intitulado "Evaluación de las nuevas vacunas para los Programas Nacionales de Inmunización (NIP)"²⁷.

Una decisión técnica racional para considerar la adición al NIP de una nueva vacuna requiere de la siguiente evaluación: 1) carga de la enfermedad, 2) seguridad y efectividad de la vacuna, 3) costo de la vacuna y 4) impacto neto en los programas de inmunización del sector salud. La información en estas cuatro áreas puede ser combinada con análisis económicos (costo-beneficio), que permitan comparar la introducción de las nuevas vacunas con otras alternativas de inversión del gobierno. El documento de la OMS tiene el propósito de apoyar las decisiones para que estas sean: racionales, lógicas y sólidas para la adición de cualquier nueva vacuna.

La falta de datos en la carga de la enfermedad puede conducir a una percepción de que la enfermedad no es importante, especialmente cuando: el patógeno causa una condición clínica (ejemplo, la pulmonía) también causada por otros patógenos. Por lo tanto se deberán usar o desarrollar sistemas reveladores de vigilancia (estadística rutinaria de la morbilidad y la mortalidad), para poder medir la carga de enfermedad, lo que permitirá monitorear el impacto de la introducción de una nueva vacuna.

²⁷ Información tomada de la Revista ANÁLISIS ESTRATÉGICO (BIRMEX), 2002: Año IV, Número 5

Cuando existen estrategias alternativas de control, entonces no se debe considerar una nueva vacuna. La comparación de tratamientos alternativos puede requerir un análisis económico comprensivo. Los factores claves serán la carga de la enfermedad, la eficacia de la vacuna, y los costos comparativos de las diferentes estrategias de control. Se debe determinar si hay cualquier otra manera de controlar la enfermedad. Si ése es el caso, comparar en términos de: efectividad, seguridad, costos, practicalidad, factibilidad, efectos de tiempo de viabilidad y que tan pronto funciona.

La prioridad para un programa de inmunización es reparar los problemas existentes más que agregar una nueva vacuna. Debido a que la mayoría de las vacunas nuevas son más costosas, ha llegado a ser especialmente importante reducir el desperdicio de vacunas, mejorar la administración de las reservas de vacuna, hacer más eficiente la cadena de frío, mejorar las prácticas de inyección segura, incrementar la vigilancia (de la enfermedad, de la cobertura y de las reacciones adversas seguidas a la inmunización).

Es necesario evaluar la carga de la enfermedad, la eficacia de la vacuna, la seguridad de la misma, el impacto en el programa de inmunización (incluyendo a los productores locales de la vacuna) y otros impactos posibles. Estas evaluaciones requieren hacer suposiciones cuando la información es poco verosímil, comprensiva o cierta. En este caso el análisis de la sensibilidad es usado para hacer estimaciones de dos tipos una estimación baja y una estimación alta, para apreciar el efecto de las suposiciones en la evaluación neta.

Para valorar el impacto de la vacuna, se necesita considerar la distribución de la edad para cada carga, con relación a la sincronización de la aplicación de la vacuna y su efecto. Otro aspecto a cuantificar es la eficacia de la vacuna, que describe la protección bajo condiciones ideales, tal como se realiza en un ensayo clínico controlado. Por otro lado, la efectividad de la vacuna describe la protección en el campo, y es generalmente más baja que la eficacia.

En un ensayo clínico, las vacunas tienden a ser administradas a la gente más saludable la cual responderá mejor, en ese caso los errores en el almacenamiento de la vacuna y en la preparación o la administración que pueden dañar a la vacuna, son menos probables de ocurrir en un ensayo clínico. Para un programa de inmunización, la efectividad es la medida clave. No obstante, los datos pueden sólo estar disponibles para la eficacia, y no necesariamente en poblaciones semejantes.

La efectividad ha demostrado ser más baja para algunas vacunas en países en desarrollo que en los países industrializados. Por lo tanto, para estimar el impacto, puede ser mejor asumir la efectividad más baja de la vacuna, que es sugerida por los datos de la eficacia.

Es responsabilidad de la Autoridad Nacional Reguladora (NRA), asegurar que solamente los productos seguros obtengan licencia. Pero ninguna vacuna es absolutamente segura, y se necesita evaluar la carga de las reacciones a las vacunas, basándose en el perfil conocido de reacción de la vacuna. Además, las consecuencias de inyecciones no seguras también deben ser incluidas.

Será necesario identificar las implicaciones potenciales, logísticas, operacionales, sociales y de mercado de la nueva vacuna, y su efecto en las otras vacunas en el NIP.

Las consecuencias de la nueva vacuna o de otras vacunas en el esquema de inmunización, necesitan también ser evaluadas, ya que su introducción tendrá implicaciones, tanto financieras como operacionales para la ejecución del programa de inmunización. La financiación es, por supuesto, de importancia crítica. Si la financiación no puede ser sostenida y la nueva vacuna es dejada caer luego, esto puede lastimar la credibilidad del NIP.

Es una consideración importante medir el impacto en la producción local de vacunas, en los países donde la vacuna es producida. Para vacunas combinadas, un componente puede ser producido localmente, pero una vacuna combinada puede no ser técnica ni financieramente posible.

El análisis económico permite la comparación de inversiones diferentes. El costo neto es el costo total de los recursos para introducir la nueva vacuna, menos cualquier ahorro en el tratamiento y otros costos asociados a la enfermedad prevenida. El impacto neto en la salud es la suma de los costos por la enfermedad, la incapacidad y la muerte evitadas, menos algún acontecimiento adverso de la vacuna. La toma de decisiones auxiliada por el análisis económico, habilita el uso más eficiente de recursos limitados. Lo anterior no se debe confundir con el costo fiscal de introducir la vacuna.

Mostrar que la nueva vacuna es altamente costo efectiva ayuda a obtener: A) préstamos, B) la financiación del gobierno, C) apoyo de donadores, o D) una combinación de todo. El gobierno puede ser capaz de financiar la vacuna candidato, o puede necesitar buscar la financiación externa. En cualquier caso el fondo provisto inicial, debe tener algún plan para la financiación a largo plazo. En la práctica, puede ser difícil la financiación a corto plazo para una nueva vacuna.

La decisión para agregar una nueva vacuna es compleja. Se necesita de una gran variedad de información. El análisis económico puede integrar la información y permitirá comparar las alternativas. La decisión es siempre política, pero el análisis bien pensado ayuda a tomar la decisión de forma racional y transparente. Los productores de vacunas deben tomar en cuenta estas políticas, porque tienen una enorme influencia en el mercado.

CAPITULO XI

EL FUTURO DE LOS PRODUCTORES NACIONALES DE VACUNAS

El principal objetivo de los productores nacionales ha sido lograr la autosuficiencia en vacunas, la cual es definida como: "la habilidad de los gobiernos para proveer un suministro estable y sostenible de vacunas de alta calidad que cumplen con la demanda nacional, actual y futura". El análisis de este tema puede ser visto desde varios ángulos por la complejidad de los factores que intervienen, sin embargo, considerando el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con base en un estudio de evaluación publicado en la revista *Vaccine* 1997 Volumen 15 No. 12/13 por la Dra. Julie Milstien, quien pertenece al Programa Global para Vacunas e Inmunización de la OMS, se puede mencionar lo siguiente: por muchos años la comunidad internacional de inmunización asumió que la producción nacional de vacunas era un componente menor en el suministro internacional de vacunas. No obstante, el Children's Vaccine Initiative (CVI), en su primer trabajo, muestra que las vacunas producidas localmente participan en un 50% del mercado con relación al número total de dosis usadas en los programas nacionales de inmunización en todo el mundo.

La percepción del valor asociado a la producción nacional de vacunas en los países en desarrollo difiere ampliamente entre el sector público y privado. La mayor parte del sector público respetó la producción nacional como una panacea, es decir, como un mecanismo para asegurar la autosuficiencia en vacunas, facilitar la circulación de dinero, emplear el equipo nacional de trabajo y así garantizar un suministro de vacunas digno de confianza para cumplir con los programas de inmunización nacional. Además se pensó que de esta forma se tendrían recursos para tener acceso a la biotecnología, proveyendo una base de investigación para la ciencia nacional ²⁸.

²⁸ Información tomada de la Revista ANÁLISIS ESTRATÉGICO (BIRMEX), 2000: Año II, Número 4

Por otro lado, en el sector privado, particularmente en la industria farmacéutica comercial, así como los productores de vacunas en países industrializados, se percibió en forma inversa, es decir, la producción nacional fue implementada en los países en desarrollo por instituciones de investigación gubernamentales, las cuales se caracterizaron por tecnologías e instalaciones obsoletas, mano de obra barata y productos con calidad incierta o no dignos de confianza.

Asimismo, las instalaciones y los productos de los productores nacionales se transformaron de adecuadas a muy pobres y no competitivas, ya que las líneas de productos nunca presentaron una tendencia ascendente, la producción fue algunas veces adecuada pero por debajo de las necesidades nacionales y no fue considerado el acceso a nuevas tecnologías y desarrollo de nuevos productos. Los principios de consistencia en la producción, calidad que brinde confianza y disponibilidad en la producción de vacunas, no fueron parte de la cultura institucional, en algunos casos, a pesar de la inversión realizada en instalaciones y en equipos, los sistemas de aseguramiento de calidad no se desarrollaron efectivamente y actualmente enfrentan los requisitos regulatorios de las autoridades nacionales de control. A pesar de lo anterior, algunos otros productores del mismo sector público, aún cuando poseen instalaciones muy rudimentarias, han hecho inversiones en investigación y desarrollo, así como un fuerte compromiso para modernizar los principios de producción en vacunas e implementación efectiva y certificada de las Buenas Prácticas de Fabricación (Good Manufacturing Practices/GMP), asociado al desarrollo de adecuadas estructuras de administración.

En general, los países que tienen producción nacional están fabricando una o más de las vacunas tradicionales del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), pero continúan usando tecnología con 40 o 50 años de atraso. No obstante, las vacunas en el mundo están cambiando y aunque los desafíos para los productores varían, se pueden enfocar en tres grandes áreas: 1.- escalamiento de la producción para minimizar costos. 2.- control y aseguramiento de calidad para implementar un sistema certificado que permita construir la calidad en todas las etapas y poder cumplir con los requerimientos de las autoridades nacionales de control. 3.- investigación y desarrollo para la introducción de nuevos productos.

Este último factor se ha incrementado dramáticamente en los países desarrollados y al menos 10 vacunas están siendo consideradas para introducirlas en los programas nacionales de inmunización adicionalmente a las 6 vacunas que se usan desde 1974, mas las recientemente introducidas contra fiebre amarilla y hepatitis b.

Otro aspecto que es conveniente considerar, es que los cambios en las tecnologías y productos están fundados en grandes inversiones en investigación y desarrollo, en este sentido están siendo altamente protegidos por estrictos reforzamientos en los derechos de la propiedad intelectual. Por lo tanto, los productores nacionales para tener acceso a la investigación y desarrollo así como al conocimiento (know how) de la tecnología de escala, necesitarán entrar en acuerdos con productores comerciales, o esperar hasta que el conocimiento sea del dominio publico, lo que implica continuar permanentemente en el rezago, pero es importante tomar en cuenta que los productores comerciales contemplan el desarrollo de acuerdos, solamente con productores nacionales que pueden asegurar calidad y que sean económicamente viables.

Otra perspectiva de análisis es enfocar el cambio de estrategias que surge en la transformación del CVI a GAVI con la participación de UNICEF, en virtud de las diferencias en cuanto al cumplimiento de los objetivos de estas organizaciones y la forma de lograrlos.

El CVI, fue creado en 1990 como una coalición global de organizaciones del sector público y privado, incluyendo la industria de las vacunas. Su misión era trabajar juntos para maximizar la protección contra enfermedades infecciosas a través del desarrollo y utilización de vacunas disponibles, seguras, efectivas y de fácil administración.

En este sentido, los productores nacionales representaban para el CVI un factor fundamental para proporcionar las vacunas necesarias para cumplir con sus estrategias de inmunización por lo que en diciembre de 1999, publicó el documento "Motivaciones para la producción local de vacunas", en el que se analizan los riesgos y las necesidades de mejora y los apoyos que se requieren para los productores nacionales de vacunas.

Sin embargo, a finales de ese mismo año, el coordinador del CVI Roy Widdus, anunció que por decisión de las organizaciones que apoyaban con fondos al CVI, éste concluía sus actividades y mencionó que se habían tenido progresos en algunas de sus metas pero no en todas y anunció nuevos planes para el lanzamiento de la nueva Alianza Global para Vacunas e Inmunización (GAVI), la cual fue presentada oficialmente el 31 de enero de 2000 y tiene como misión principalmente asegurar que todos los niños del mundo sean inmunizados contra enfermedades prevenibles por vacunación y no tanto proporcionar ayuda a los productores nacionales, ya que cuenta con socios que son los grandes productores comerciales que le aseguran el suministro de vacunas.

Por otro lado, es importante tomar en cuenta a UNICEF, que actualmente también es un socio de GAVI y que además, es el comprador mas grande de vacunas para los países en desarrollo a nivel mundial. Los productores nacionales de vacunas deben tomar en consideración que evidentemente, para proveer vacunas a GAVI será necesario cumplir con los requisitos establecidos por UNICEF, que consisten en cumplir con el procedimiento usado por la OMS para la evaluación inicial de las vacunas candidato, así como para asegurar la continuidad y calidad de las vacunas que actualmente están siendo compradas.

Los principios para precalificar como proveedor de UNICEF son: entendimiento del proceso de producción y métodos de control de calidad, liberación de la autoridad nacional de control del país productor, producción consistente y asegurada a través del cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), cumplimiento con especificaciones, monitoreo de quejas en el campo y cumplimiento ante la autoridad reguladora (NRA) para venta a UNICEF , que en el caso de América del Norte es la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos. Estas son las condiciones en el presente para vender vacunas y los productores nacionales deben competir con los productores comerciales bajo estos principios para la atención de los mercados, de no cumplir con ellos, es conveniente reflexionar acerca del futuro de estos productores para mantenerse en el mercado.

CAPITULO XII

LAS "VACUNAS COMESTIBLES"

Científicos mexicanos, en colaboración con académicos estadounidenses, están desarrollando un proyecto para introducir vacunas contra enfermedades infantiles en alimentos como el plátano y el tomate. Las primeras pruebas en animales han tenido éxito. Miguel Gómez-Lim, del Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados, del Instituto Politécnico Nacional, recibió una beca de la Fundación Rockefeller por 58 mil dólares para desarrollar el proyecto en tres años junto con científicos del Boyce Thompson Institute for Plant Research, de la universidad estadounidense de Cornell, y que está a punto de concluir ²⁹.

Gómez-Lim, quien es el principal científico del equipo mexicano y que pertenece al Departamento de Genética, se ha dedicado al estudio de los frutos tropicales, su composición molecular y su manipulación genética y en la búsqueda de aplicaciones de esos frutos como vehículos para la producción de vacunas para uso humano, particularmente contra el cólera, la hepatitis B, el paludismo, la rabia y el rotavirus. El equipo ha logrado identificar una serie de genes que participan en la maduración de los frutos ya mencionados y ya se están utilizando en experimentos de transformación genética para producir frutos de mango, aguacate, plátano y papaya con maduración controlada y una mayor vida de anaquel. Tener frutos aptos para consumo humano con maduración controlada o conteniendo vacunas va a repercutir notablemente en las áreas agrícola y de salud de nuestro país. El potencial de aplicación de esta tecnología en los frutos tropicales es muy amplia.

Actualmente el principal objetivo es introducir una vacuna contra el paludismo en el plátano y el tomate, destinada a las zonas tropicales del país donde esa enfermedad es muy común. Charles J. Arntzen, presidente del Instituto Boyce Thompson, ha declarado que existe la esperanza de que las investigaciones incluso permitan la creación de una vacuna comible contra el VIH, barata de fabricar, y que pudiera ser utilizada en todo el mundo contra el SIDA.

²⁹ Información tomada de la dirección electrónica:

<http://www.jornada.unam.mx/2003/feb03/030206/041n1soc.php?origen=soc-just.html>

CAPITULO XIII

EL NUEVO REACTOR PARA ELABORAR VACUNAS

Académicos y estudiantes del Centro de Diseño y Manufactura de la Facultad de Ingeniería de la UNAM adaptaron un reactor para la producción de vacunas virales, que permitirá disminuir la importación de éstas, como la antirrábica y antipoliomielítica y lograr su producción en el país, así como dominar la nueva tecnología. Este equipo fue diseñado originalmente sólo para fermentar células, es decir, mantenerlas a una temperatura estable durante cierto tiempo, pero después se percataron de que se puede efectuar el proceso completo de generación de vacunas (fermentación e infección de las células) ³⁰.

El proyecto, que tiene el patrocinio de la empresa paraestatal Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México (BIRMEX), busca acondicionar el reactor con dispositivos de bajo costo que permitan a laboratoristas y encargados que manejan el aparato, hacerlo en forma confiable y rápida. La labor de los especialistas universitarios fue adaptar un reactor de 70 litros originalmente utilizado para elaborar vacunas bacterianas, instrumentarlo e incorporarle elementos de bajo costo, como interruptores accionados por temperatura, rotámetro, válvulas solenoide y un programador lógico. Un reactor de este tipo tiene un valor comercial de entre 60 y 70 mil dólares, mientras que la adaptación tuvo un costo de unos 25 mil dólares.

BIRMEX buscó el apoyo universitario para adaptar un reactor biológico que le permita producir vacunas con métodos alternativos de bajo costo; además que le brinde la posibilidad de apegarse a las nuevas regulaciones para satisfacer la demanda nacional e, incluso, exportar sus productos biológicos. Los especialistas de BIRMEX ya han desarrollado investigación de laboratorio para la producción de vacunas virales, misma que deben probar en una planta piloto, lo cual será posible gracias al equipo adaptado por especialistas de la Facultad de Ingeniería de la UNAM (102).

³⁰ Información tomada de *El Universal*, 25 de Mayo de 2003. Nación. Pag. 16

DISCUSION

La OMS reconoce que los productores nacionales continuarán jugando un papel importante en los esfuerzos globales para fabricar vacunas especialmente las futuras con disponibilidad universal. El análisis de la tecnología de vacunas y los cambios mundiales, así como de las fuerzas y debilidades de los productores nacionales de vacunas, ha permitido a la OMS identificar los factores críticos que permitan predecir la habilidad de los productores para hacer frente a los cambios y así permanecer viables de cara a los retos tecnológicos.

Son 7 elementos críticos que intervienen en la viabilidad en el largo plazo de los productores nacionales de vacunas:

- Portafolio de productos y economía de escala para volúmenes de producción
- Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) y consistencia en la producción
- Habilidad histórica y sistemas para desarrollar nuevas tecnologías
- Desarrollo histórico para cumplir con la demanda y escalamiento de la producción
- Credibilidad en la calidad y fuerza de la autoridad nacional de control
- Estructura administrativa
- Estatus legal y autonomía adecuada

Desde 1990 México era uno de los siete países en el mundo autosuficiente en la producción de biológicos y, después de un breve lapso en que dejó de serlo, a partir de 1999 con el proyecto BIRMEX (Biológicos y Reactivos de México), al que se le ha dado prioridad, continúa en el proceso de consolidación, ya que éste es el responsable de las tareas de producir, importar, distribuir y comercializar vacunas, sueros y reactivos para la población mexicana.

¿Cuándo se tiene que importar?

- Cuando no se produce lo suficiente y esta producción deficiente no se debe a la falta de tecnología, sino más bien a que no hay los presupuestos necesarios
- Cuando de plano una vacuna no se produce como es el caso de la pentavalente y de la triple viral

Para que exista una buena producción deben afinarse intereses industriales (rentabilidad) y producir a precios competitivos.

Otro aspecto muy importante para continuar con la autosuficiencia es que debe haber voluntad política para poder hacer las cosas bien.

Los objetivos que quieren lograr los productores nacionales es que el país tenga sus propias vacunas y deje de depender del capricho extranjero.

Es importante hacer notar que los productores de vacunas piensan en la rentabilidad que traerá consigo la producción de las mismas, es decir, la producción de ciertas vacunas dependerá del sector que las requiera, así como del planteamiento de ciertas interrogantes como son: ¿Es la enfermedad un problema de salud pública? ¿Es la inmunización la mejor estrategia para combatir la enfermedad? ¿Qué tan bien está trabajando el programa de inmunización? ¿Cuál será el impacto neto de la vacuna? ¿Cuantificación de la enfermedad que será prevenida? ¿Cuáles son los posibles efectos negativos de la vacuna? ¿Qué recursos adicionales serán necesitados? ¿Cómo será afectada la percepción del programa? ¿Cuánto riesgo tendrá lugar en la credibilidad del NIP? ¿Cuál será el impacto en cualquier productor local de vacunas? ¿Es la vacuna una buena inversión? ¿Cómo se financiará la vacuna?.

Cuando se comparan los dos grandes mercados de vacunas en el país, es decir, el mercado público con el mercado privado, en el primero se ha dado como resultado el estancamiento del uso de las vacunas tradicionales y la no introducción de nuevas vacunas, además de que las mercancías, materiales y servicios son proporcionados por y para la sociedad y el beneficio ha estado determinado por la salud global para la sociedad. En el mercado privado las mercancías, materiales y servicios son proporcionados por y para el mercado y el beneficio es orientado a la salud individual.

Sabemos hoy que las ganancias en esperanza de vida, las mayores que ha habido en toda la historia de la humanidad, se han registrado en los últimos 50 años y que uno de los factores fundamentales de ese avance fue la inversión en nuevos conocimientos que se traducen en tres grandes productos: en innovaciones tecnológicas que conllevan a mejores vacunas y mejores procedimientos diagnósticos.

El conocimiento articula la experiencia cotidiana de las personas, el conocimiento derivado de la investigación no es algo que se queda materializado únicamente en tecnología sino que además se internaliza y estructura la experiencia diaria las personas. Las gentes se lavan las manos por los conocimientos derivados de la investigación que permitió establecer la etiología microbiológica de muchas enfermedades, la gente deja de fumar por la evidencia absolutamente apabullante de que fumar mata, la gente altera sus conductas sexuales por el conocimiento científico sobre las infecciones de transmisión sexual.

El conocimiento se traduce en inteligencia para la toma de decisiones y la formulación de políticas públicas. Es un compromiso del gobierno que cuando se toman acciones sobre prioridades, cuando se establece un esquema de vacunación o cuando se dan lineamientos o protocolos para la atención de algún padecimiento toda esa toma de decisiones y formulación de políticas tenga un sustrato fundamental en el conocimiento.

Cuando aprendamos a aplicar el conocimiento no sólo saldremos del círculo vicioso, sino que además podremos construir un círculo virtuoso, donde podremos alinear los recursos e influir e informar las políticas públicas, generar nuevos conocimientos, nuevos recursos humanos y ciertamente elevar la calidad de todas las acciones en materia de salud.

Desde luego, lograr construir el círculo virtuoso no es la tarea de una institución, ni siquiera de un grupo de investigadores, más bien debe ser una labor cotidiana que involucre a toda la sociedad.

Tenemos la gran oportunidad de romper la vieja profecía fatal de Octavio Paz y no llegar tarde a la mesa de la historia, sino sentarnos en la mesa de la historia desde el primer momento de esta nueva revolución.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Al finalizar el presente estudio sobre la situación de la producción de vacunas en México y después de una recopilación de la información necesaria, se puede llegar a las siguientes conclusiones:

- Los más recientes desarrollos científicos y tecnológicos hacen que se incremente la dificultad para los productores nacionales de permanecer con eficiencia en el mercado para proveer con calidad asegurada los productos que actualmente satisfacen las necesidades de los programas nacionales de inmunización.
- Los productores nacionales deben modernizar su tecnología, incrementar los presupuestos e inversiones y los que atienden a mercados relativamente pequeños deberán encontrar la forma para poder competir con grandes productores que tienen ventajas en sus economías de escala.
- Los productores mexicanos poseen un alto grado de compromiso y necesidad de inversión para el desarrollo de vacunas, lo que involucra diversos aspectos: inversión, sustentabilidad, disponibilidad, precio y regulación. Además como parte de su compromiso tienen que asegurar que las vacunas sean producidas con alta calidad, capacidad adecuada y que sean suministradas a un precio razonable para cumplir las necesidades prioritarias, para lo cual se requiere: 1) calidad certificada de los productos y 2) asegurar que existan los sistemas apropiados para licenciamiento y regulación con la supervisión o vigilancia de los productos.

- México cuenta con una larga historia sanitaria de aplicación y producción de vacunas. El prestigio logrado por el programa de vacunación es consecuencia de una serie de eventos que confluyeron en la elaboración de vacunas efectivas, de bajo costo, fácilmente aplicables a gran escala y con efectos protectores duraderos. No puede dejar de mencionarse que los éxitos no hubieran sido posibles sin el esfuerzo conjunto de los distintos sectores ni la adecuada organización de las instituciones de salud que lograron una participación activa y entusiasta de la sociedad para hacer llegar de manera oportuna los biológicos hasta las zonas de más difícil acceso.

Cuadro # 1

Principales vacunas usadas para la prevención de enfermedades virales

ENFERMEDAD	CEPAS VIRALES	SUBSTRATO DE PRODUCCIÓN *	POTENCIA MINIMA REQUERIDA	CONDICION DEL VIRUS	TIPO DE VACUNA	MODO DE APLICACION
POLIOMIELITIS	Sabin tipo 1	RM/CP	1,000,000	Atenuado	Líquida o congelada	Oral
	Sabin tipo 2	CDH	100,000			
	Sabin tipo 3	LC(V)	600,000			
SARAMPION	Edmonston- Zabreg	CDH	10,000 ó 50,000	Atenuado	Liofilizada	Subcutánea
	Schwarz	FEP	10,000	Atenuado	Liofilizada	Subcutánea
RUBEOLA	RA 27/3	CDH	1,000	Atenuado	Liofilizada	Subcutánea
PAROTIDITIS	JerylLynn	FEP	5,000	Atenuado	Liofilizada	Subcutánea
RABIA	CVS	CDH	0.5 UI	Inactivado	Liofilizada o líquida	Subcutánea
		Vero				
FIEBRE AMARILLA	17D	EP	1,000	Atenuado	Liofilizada	Subcutánea
HEPATITIS B	Antígeno	Plasma de donadores		Antígeno purificado	Liofilizada	Subcutánea
		Levadura recombinante				
VARICELA	Oka	CDH	1,000	Atenuado	Liofilizada	Subcutánea o intramuscular
INFLUENZA	**	EP		Virus o antígenos purificados	Liofilizada	Subcutánea

* Sustratos : RMCP : Riñón de mono cultivos primarios ; CDH : Células diploides humanas ; LC(V) : Líneas celulares Vero
FEP : Fibroblastos de embrión de pollo ; CRL : Cerebro de ratón lactante , vacuna Fuenzalida ; EP : Embriones de pollo

** Las cepas cambian cada temporada conforme a la variación estacional del virus. Consultar cada año a la OMS

Cuadro # 2

Principales vacunas usadas para la prevención de enfermedades bacterianas

ENFERMEDAD	CEPAS BACTERIANAS	MODO DE PRODUCCIÓN *	POTENCIA MINIMA REQUERIDA (UI / dosis)	CONDICION DEL ANTIGENO	TIPO DE VACUNA	MODO DE APLICACION
DIFTERIA	PWS	CL BR	30 UI	Toxoide	Líquida combinada	Subcutánea
TETANOS	Harvard	CL BR	40 UI** 60 UI***	Toxoide	Líquida combinada	Subcutánea
TOSFERINA	530, 137 ,etc Tohama	CL BR	4 UI	Bacteria muerta	Suspensión líquida combinada	Subcutánea
TUBERCULOSIS	BCG****	CE CL BR	Variable (según la cepa utilizada)	Bacteria viva atenuada	Suspensión liofilizada	Intradérmica
MENINGITIS por <i>Haemophilus influenzae</i> b	<i>H. influenzae</i> serotipo b			Polisacárido B purificado y conjugado a proteína	Liofilizada	Subcutánea

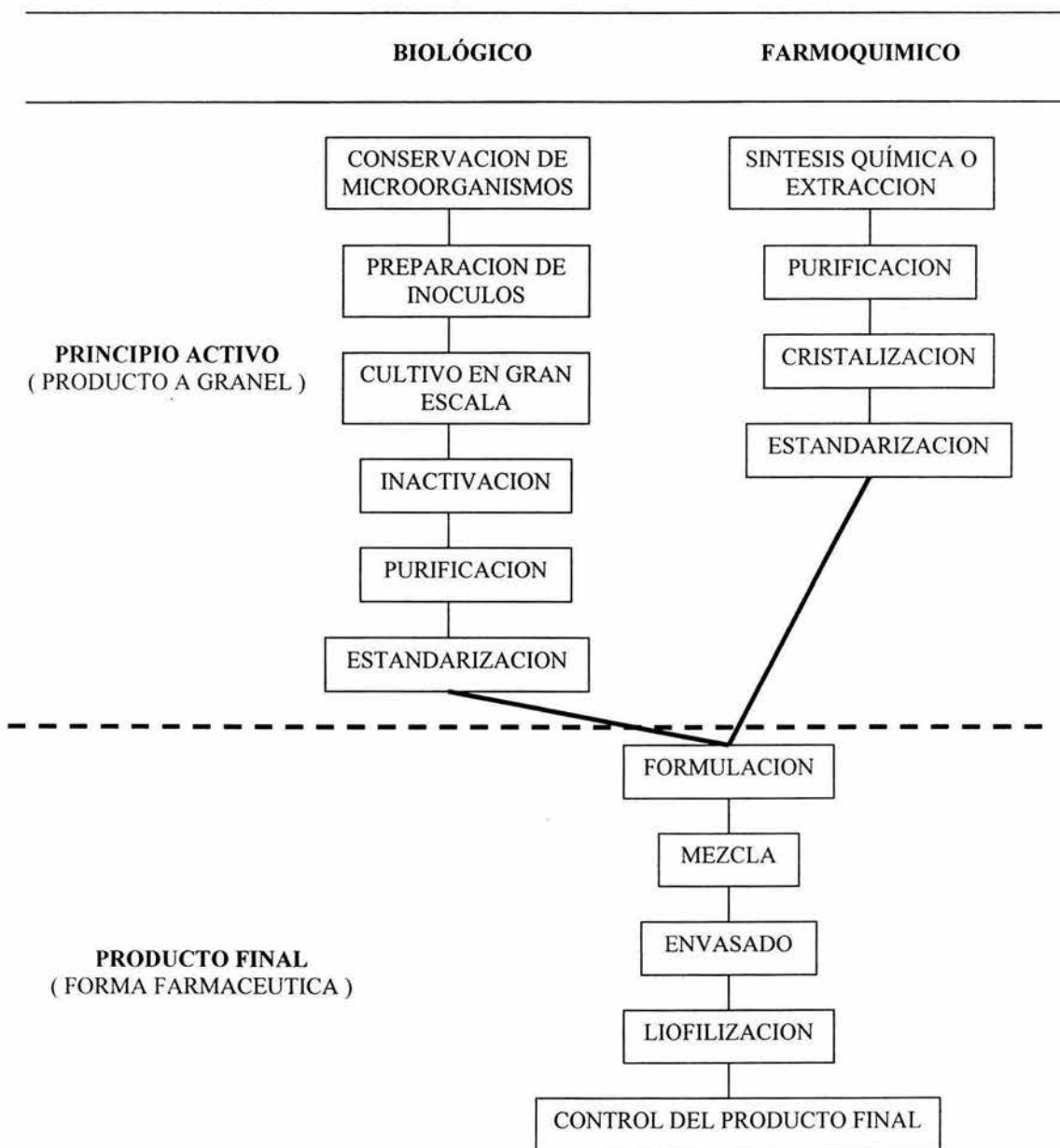
* Producción : CL : Cultivo en medio líquido ; BR : Cultivo en bioreactor ; CE : Cultivo estacionario en medio líquido

** Límite mínimo de potencia, prueba en cobayo

*** Límite mínimo de potencia, prueba en ratón

**** Se utilizan diversas subcepas, derivadas de la original de Calmette y Guérin

Cuadro # 3
Etapas principales en la fabricación de vacunas y productos farmacéuticos

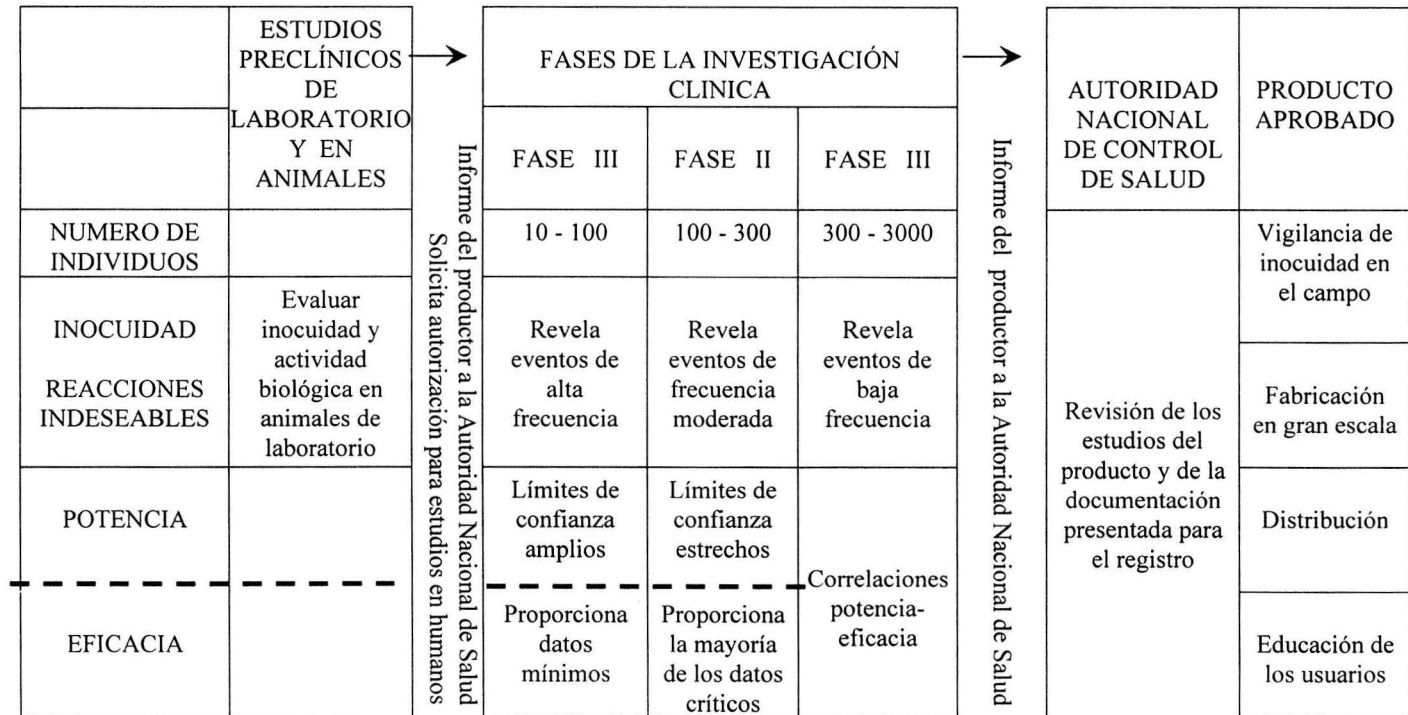


Cuadro # 4
Vacuna DPT. Esquema de producción

	PERTUSIS										DIFTERIA Y TETANOS										
	INOCULO	PRECULTIVO	CULTIVO	COSECHA	RESUSPENSION	COMBINACION	INACTIVACION	ALMACEN	MATERIALES DE CULTIVO	LABORATORIO QUIMICO	DEPARTAMENTO DE CONTROL	ALMACENAMIENTO EN FRIO	LABORATORIO QUIMICO	DEPARTAMENTO DE CONTROL	ALMACEN	MATERIALES DE CULTIVO	LABORATORIO QUIMICO	DEPARTAMENTO DE CONTROL	ALMACENAMIENTO EN FRIO	LABORATORIO QUIMICO	
1 : INFRAESTRUCTURA Y ADMINISTRACION	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2 : CULTIVOS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3 : PREPARACIÓN DE ANTIGENOS MICROBIANOS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4 : ELABORACIÓN DE PRODUCTOS PARA APLICACION																					
5 : DISTRIBUCION																					

Cuadro # 5

Proceso, desarrollo y aprobación de nuevas vacunas



* Basado en parte en datos de Petricciani y Meyer y US21 CFR

Cuadro # 6

Etapas en el control de productos biológicos

I. CONTROL DE PROCESO (FABRICANTE)

PLANEACION
SUPERVISIÓN
BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA
INFORMACIÓN DOCUMENTACIÓN
VALIDACIÓN DE LOCALES, METODOS DE TRABAJO , ETC

II. CONTROL DE CALIDAD (FABRICANTE)

NORMAS
ESPECIFICACIONES
VIGILANCIA SOBRE LA PRODUCCIÓN
MUESTREO
CONTROL ANALÍTICO

DICTAMEN DE CALIDAD

III. CONTROL EXTERNO

INSPECCION DE PLANTAS Y PROCESOS
MUESTREO Y ANÁLISIS DE PRODUCTOS
COMPROBACIÓN DE INOCUIDAD, POTENCIA Y ESTERILIDAD
ESTUDIOS DE EFICACIA
EVALUACIÓN DE INFORMES DE LOS FABRICANTES

DICTAMEN SOBRE INOCUIDAD, POTENCIA Y EFICACIA

AUTORIZACIÓN DE DISTRIBUCIÓN

Cuadro # 7**Etapas en la evaluación de calidad y aplicación de vacunas**

NIVEL	UBICACION	PROPOSITO	FRECUENCIA
PRODUCTOR INDUSTRIAL	INTERNA : <i>PRODUCTOR</i>	Obtener productos de calidad Garantizar la calidad	En cada lote
	EXTERNA : <i>AUTORIDADES DE SALUD</i>	Evaluación oficial de la calidad del producto	En cada lote
PRUEBAS DE CAMPO	PRODUCTOR , AUTORIDADES DE SALUD	Evaluar la conservación durante la distribución Evaluar reacciones indeseables y protección	Esporádica
APLICACIÓN EN LA POBLACION	AUTORIDADES DE SALUD <i>(PRODUCTOR)</i>	Evaluar eficacia en la población Detectar reacciones indeseables de baja frecuencia	De acuerdo con los programas de aplicación y a las necesidades de salud

APENDICE 2

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-031-SSA2-1999 PARA LA ATENCIÓN A LA SALUD DEL NIÑO.

CONSIDERANDO

Que con fecha 22 de septiembre de 1999, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 46, fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha 9 de junio de 2000, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 47, fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el **Diario Oficial de la Federación** el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización, de Prevención y Control de Enfermedades.

Vacunación universal

Vacunas del Esquema de Vacunación Universal.

BCG, contra la tuberculosis.

›La vacuna BCG se utiliza en la prevención de las formas graves de tuberculosis, principalmente la tuberculosis meníngea. Produce inmunidad relativa y disminuye la incidencia de las formas graves de la enfermedad. Se elabora con bacilos (*Mycobacterium bovis*) vivos atenuados (bacilo de Calmette y Guerin). Cada dosis de 0.1 ml contiene, como mínimo, 200,000 UFC.

›Indicaciones: Para la inmunización activa contra las formas graves de tuberculosis (miliar y meníngea).

›Administración: intradérmica, en la región deltoidea del brazo derecho; en los casos de revacunación, la segunda dosis se aplicará en el mismo brazo, a un lado de la cicatriz anterior. Sin prueba tuberculínica previa y sola o simultáneamente con otras vacunas.

›Grupos de edad: todos los niños recién nacidos y hasta los 14 años de edad; posteriormente a los 14 años, cuando se considere necesario. Todo niño vacunado al nacer, o antes de cumplir un año de edad, puede ser revacunado al ingresar a la escuela primaria (en circunstancias de riesgo epidemiológico).

›Dosis: 0.1 ml.

›Contraindicaciones: No debe aplicarse a niños con peso inferior a 2 kg, o con lesiones cutáneas en el sitio de aplicación, a personas inmunodeprimidas por enfermedad o por tratamiento, excepto infección por VIH en estado asintomático; tampoco se aplicará en caso de padecimientos febriles (más de 38.5°C). Las personas que hayan recibido transfusiones, o inmunoglobulina, esperarán cuando menos tres meses para ser vacunadas.

VOP tipo Sabin, contra la poliomiелitis.

›La vacuna que se utiliza en México para prevenir la poliomiелitis, es la oral de poliovirus atenuados tipo Sabin, conocida también como VOP. Cada dosis contiene al menos 1,000,000 DICC50 de poliovirus atenuados tipo I; 100,000 del tipo II y 600,000 del tipo III.

›Indicaciones: Para la inmunización activa contra poliomiелitis.

›Administración: oral

›Grupo de edad: todos los niños menores de cinco años; y personas mayores de esta edad, en caso de riesgo epidemiológico.

›Esquema: al menos tres dosis, aplicándose la primera a los dos meses de edad, la segunda a los cuatro y la tercera a los seis. Como dosis preliminar, se aplicará al recién nacido, indicándose dosis adicionales a los niños menores de cinco años, de conformidad con los Programas Nacionales de Salud.

›Dosis: es de 0.1 ml: dos gotas, del vial de plástico depresible con gotero integrado.

›Contraindicaciones: Inmunodeficiencias; en caso de infección por VIH, no está contraindicada por la OMS, pero se recomienda la aplicación de vacuna Salk, si se cuenta con ella. Padecimientos febriles agudos (fiebre superior a 38.5°C), enfermedades graves o pacientes que estén recibiendo tratamiento con corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores o citotóxicos.

Pentavalente (DPT+HB+Hib), contra la difteria, tos ferina, tétanos, hepatitis B e infecciones invasivas por H. influenzae tipo b.

›La vacuna que se utiliza para prevenir difteria, tos ferina, tétanos, hepatitis B e infecciones invasivas por H. influenzae tipo b, es la DPT+HB+Hib. Cada dosis de 0.5 ml contendrá no más de 30 Lf de toxoide diftérico; no más de 25 Lf de toxoide tetánico y un máximo de 10 - 15 x 10⁹ células muertas de Bordetella pertussis adsorbidas en gel de sales de aluminio. Asimismo cada dosis deberá contener no menos de 10 µg de polisacárido capsular tipo b de H. Influenzae.

›Indicaciones: Para la inmunización activa contra difteria, tos ferina, tétanos, hepatitis B e infecciones invasivas por H. influenzae b.

›Administración: intramuscular profunda, en la cara anterolateral externa del muslo en los menores de un año, si es mayor de un año de edad, en la región deltoidea o en el cuadrante superior externo del glúteo.

›Esquema: tres dosis; la primera, a los dos meses de edad, la segunda a los cuatro y la tercera a los seis.

›Dosis: 0.5 ml.

›Contraindicaciones: Inmunodeficiencias, a excepción de la infección por VIH/SIDA, padecimientos agudos febriles (superiores a 38.5°C), enfermedades graves con o sin fiebre, o aquellas que involucren daño cerebral, cuadros convulsivos o alteraciones neurológicas sin tratamiento o en progresión (el daño cerebral previo no la contraindica).

Tampoco se administrará a niños con historia personal de convulsiones u otros eventos adversos graves (encefalopatía) temporalmente asociados a dosis previas de la vacuna.

Las personas transfundidas o que han recibido inmunoglobulina, esperarán tres meses para ser vacunadas.

Triple Viral (SRP), contra sarampión, rubéola y parotiditis.

›Las vacunas que se utilizan para prevenir el sarampión, rubéola y parotiditis, son las siguientes:

- Virus atenuados de sarampión, de las cepas Edmonston-Zagreb (cultivado en células diploides humanas), Enders y Schwarz (cultivados en fibroblastos de embrión de pollo). La dosis de 0.5 ml debe contener no menos de 3.0 log₁₀ DICC50 y no más 4.5 log₁₀ DICC50.

- Virus atenuados de rubéola cepa Wistar RA 27/3 cultivado en células diploides humanas, en células diploides humanas MRC-5 o WI-38. La dosis de 0.5 ml debe contener no menos de 3.0 log₁₀ DICC50.

- Virus atenuados de la parotiditis cultivados en huevo embrionario de gallina o en células diploides, de las cepas Rubini, Leningrad-Zagreb, Jeryl Lynn, Urabe AM-9, RIT 4385. Cada dosis debe contener no menos de 3.7 log₁₀ DICC50, a excepción de la cepa Jeryl Lynn que debe contener no menos de 4.3 log₁₀ DICC50.

- ›Indicaciones: Para la inmunización activa contra sarampión, rubéola y parotiditis.
- ›Administración: subcutánea, en la región deltoidea del brazo izquierdo.
- ›Grupo de edad: aplicación a todos los niños entre uno y seis años, o personas mayores de esta edad en circunstancias de riesgo epidemiológico.
- ›Esquema: dos dosis de vacuna; la primera a partir de los doce meses de edad; cuando esto no sea posible, el periodo se ampliará hasta los cuatro años y, la segunda, al cumplir los seis años o ingresar a la escuela primaria.
- ›Dosis: 0.5 ml de vacuna reconstituida.
- ›Contraindicaciones: Inmunodeficiencias que incluye a pacientes con enfermedades hematoológicas en quimio o radioterapia, a excepción de la infección por VIH/SIDA, padecimientos agudos febriles (temperatura superior a 38.5°C), enfermedades graves o neurológicas, como hidrocefalia, tumores del sistema nervioso central o cuadros convulsivos sin tratamiento.

Tampoco debe aplicarse a personas que padezcan leucemia (excepto si están en remisión y no han recibido quimioterapia en los últimos tres meses), que reciban tratamiento con corticosteroides por tiempo prolongado u otros medicamentos inmunosupresores o citotóxicos.

En el caso de la vacuna Schwarz, no se aplicará a personas con antecedentes de reacción anafiláctica a las proteínas del huevo (si la alergia es de otro tipo, sí pueden ser vacunadas). Las personas transfundidas o que han recibido inmunoglobulina, deben esperar tres meses para ser vacunadas.

DPT, contra difteria, tosferina y tétanos.

- ›La vacuna que se utiliza para prevenir difteria, tos ferina y tétanos, es la DPT.

Cada dosis de 0.5 ml, contendrá no más de 30 Lf de toxoide diftérico; no más de 25 Lf de toxoide tetánico y un máximo de 10 - 15 UO correspondientes a 10 - 15 x 10⁹ células muertas de *Bordetella pertussis* adsorbidas en gel de sales de aluminio.

›Indicaciones: Para la inmunización activa de refuerzo contra difteria, tos ferina y tétanos.

›Administración: intramuscular profunda, en la región deltoidea o en el cuadrante superior externo del glúteo.

›Grupo de edad: niños de dos a cuatro años.

›Esquema: Se aplican dos refuerzos: el primero, a los dos años de edad, y el segundo a los cuatro.

›Dosis: 0.5 ml.

›Contraindicaciones: Inmunodeficiencias, a excepción de la infección por VIH/SIDA, padecimientos agudos febriles (superiores a 38.5°C), enfermedades graves con o sin fiebre, o aquellas que involucren daño cerebral, cuadros convulsivos o alteraciones neurológicas sin tratamiento o en progresión (el daño cerebral previo no la contraindica). Tampoco se administrará a niños con historia personal de convulsiones u otros eventos clínicos graves (encefalopatía) temporalmente asociados a dosis previas de la vacuna. Las personas transfundidas, o que han recibido inmunoglobulina, esperarán tres meses para ser vacunadas.

DT; Td, contra difteria y tétanos.

›Vacuna DT: Se utiliza para prevenir difteria y tétanos. Cada dosis de 0.5 ml contendrá no más de 30 Lf de toxoide diftérico; no más de 25 Lf de toxoide tetánico adsorbidas en gel de sales de aluminio.

› Indicaciones: Para la inmunización activa contra difteria y tétanos. Se utiliza en menores de cinco años, que presentan contraindicaciones a la fracción pertusis, de la vacuna DPT+HB+Hib o DPT.

El esquema es el mismo que el de la DPT+HB+Hib. Si los niños han recibido una o más dosis de DPT+HB+Hib o DPT y presentan contraindicaciones a la fracción pertusis que impidan continuar su aplicación, se administrarán las dosis de DT hasta completar el esquema establecido.

›Administración: intramuscular profunda, en la cara anterolateral externa del muslo en los menores de un año, si es mayor de un año de edad, en la región deltoidea o en el cuadrante superior externo del glúteo.

›Grupo de edad: niños menores de cinco años.

›Dosis: 0.5 ml.

›Contraindicaciones: Inmunodeficiencias, a excepción de la infección por VIH/SIDA, padecimientos agudos febriles (superiores a 38.5°C), y enfermedades graves. No administrar en personas con antecedentes de hipersensibilidad secundaria a la aplicación de una dosis previa. Las personas transfundidas o que han recibido inmunoglobulina, deberán esperar tres meses para ser vacunadas.

›Vacuna Td: Se utiliza para prevenir difteria y tétanos. Cada dosis de 0.5 ml contiene 3-5 Lf de toxoide diftérico; y no más de 20 Lf de toxoide tetánico adsorbida en gel de sales de aluminio.

›Indicaciones: Para la inmunización activa contra difteria y tétanos. Se utiliza en mayores de siete años de edad. Las personas que completaron su esquema con DPT+HB+Hib o DPT recibirán una dosis cada cinco a diez años. Las no vacunadas, o con esquema incompleto de DPT+HB+Hib o DPT, recibirán al menos dos dosis, con intervalo de cuatro a ocho semanas entre cada una y revacunación cada cinco a diez años.

En las mujeres embarazadas, la vacuna se puede aplicar en cualquier edad gestacional, de preferencia en el primer contacto con los servicios de salud; aplicar al menos dos dosis, con intervalo de cuatro a ocho semanas entre cada una, posteriormente una dosis de refuerzo con cada embarazo hasta completar cinco dosis (esquema recomendado por la OMS) y revacunación cada cinco a diez años.

›Administración: intramuscular profunda, en la cara anterolateral externa del muslo, en la región deltoidea o en el cuadrante superior externo del glúteo.

› Grupo de edad: niños mayores de siete años.

› Dosis: 0.5 ml.

›Contraindicaciones: Inmunodeficiencias, a excepción de la infección por VIH/SIDA; padecimientos agudos febriles (superiores a 38.5°C), y enfermedades graves. Cuando exista historia de reacción grave de hipersensibilidad o eventos neurológicos relacionados con la aplicación de una dosis previa.

Las personas transfundidas o que han recibido inmunoglobulina, deberán esperar tres meses para ser vacunadas.

Vacuna contra el sarampión.

›La utilizada para prevenir el sarampión, es de virus atenuados de las cepas Edmonston-Zagreb o Schwarz y se presenta sola, combinada con rubéola (vacuna doble viral) o rubéola y parotiditis (vacuna triple viral). Cada dosis de 0.5 ml contiene, al menos, 3 log₁₀ y hasta 4.5 log₁₀ DICC₅₀ de virus atenuados de sarampión.

›Indicaciones: Para la inmunización activa contra el sarampión.

›Administración: subcutánea en la región deltoidea del brazo izquierdo.

›Grupo de edad: se recomienda vacunar a todos los menores de cinco años, a partir de los nueve meses, y a escolares bajo condiciones particulares de riesgo de epidemias (acumulación de susceptibles equivalente a una cohorte de nacimientos), o durante epidemias; asimismo, personas en riesgo epidemiológico y seropositivos al VIH que aún no desarrollan el cuadro clínico del SIDA.

›Dosis: una sola, con 0.5 ml de vacuna reconstituida.

›Contraindicaciones: Inmunodeficiencias, a excepción de la infección por VIH que no presenten inmunodeficiencia grave, padecimientos agudos febriles (superiores a 38.5°C), enfermedades graves o neurológicas como hidrocefalia, tumores del sistema nervioso central o cuadros convulsivos sin tratamiento, historia de anafilaxia con la neomicina.

Tampoco debe aplicarse a personas que padezcan leucemia (excepto si está en remisión y los pacientes no han recibido quimioterapia los últimos tres meses), linfoma, neoplasias, o personas que estén recibiendo tratamiento con corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores o citotóxicos. En el caso de la vacuna Schwarz, no debe aplicarse a personas con antecedente de reacción anafiláctica a las proteínas del huevo (si la alergia es de otro tipo, sí pueden ser vacunadas).

Las personas transfundidas o que han recibido gammaglobulina, deben esperar tres meses para ser vacunadas.

Vacuna contra la rubéola.

›La utilizada es de virus atenuados, provenientes generalmente de las cepas Wistar RA 27/3, o de la Cendehill; se presenta sola, combinada con el componente sarampión (vacuna doble viral) o sarampión y parotiditis (vacuna triple viral). Cada dosis de 0.5 ml contiene, al menos, 3 log₁₀ DICC50 de virus atenuados de rubéola

›Indicaciones: Para la inmunización activa contra la rubéola.

›Administración: subcutánea en la región deltoidea del brazo izquierdo.

›Grupo de edad: menores de cinco años, a partir de los doce meses, escolares, mujeres en edad fértil no embarazadas y mujeres en postparto inmediato; adultos en riesgo epidemiológico: trabajadores de la salud y estudiantes de enfermería y medicina. Se recomienda vacunar a las maestras de instrucción primaria en edad fértil, y a las estudiantes del magisterio (mujeres); seropositivos al VIH que aún no desarrollan cuadro clínico de SIDA.

›Dosis: 0.5 ml de vacuna reconstituida.

›Esquema: dosis única, cuando se administre a niñas menores de cinco años, se recomienda aplicar una segunda dosis, entre los seis y los catorce años de edad, para la prevención del síndrome de la rubéola congénita.

Debe recomendarse a las mujeres en edad fértil que reciban la vacuna, evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

›Contraindicaciones: Mujeres embarazadas; personas con hipertermia mayor a 38°C; quienes padezcan enfermedades graves, inmunodeficiencias congénitas o con infección por VIH con inmunodeficiencia grave, o que estén recibiendo tratamiento con corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores o citotóxicos. No debe aplicarse a personas con antecedente de reacción.

BIBLIOGRAFIA

Ada GL. Cellular immune responses in the murine lung to local immunization with influenza A virus glycoproteins in micelles and immunostimulatory complexes (ISCOMs). *Scand. J. Immunol.* 1988,27:645-649

Ada GL. The immunological principles of vaccination. *Lancet.* 1990, 335: 523-526

Ada GL. Strategies for exploiting the immunesystem in the design of vaccines. *Molec. Immunol.* 1991, 28: 225-230

Adorini L, *et al.* Fine specificity of regulatory T cells. Suppressor and helper T cells are induced by differents regions of henegg white lysozyme in a genetically nonresponder mouse strain. *J. Exp. Med.* 1979, 150: 293-300

Audibert F, *et al.* Succeful immunization with a totally synthetic diphteria vaccine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982, 79: 5042-5046

Bennink JR, *et al.* Recombinant vaccinia virus primes and stimulates influenza virus HA-specific CTL. *Nature*, 1984, 311: 578-579

Bittle JK, *et al.* Protection against foot and mouth disease by immunization with a chemically synthesized peptide predicted from the viral nucleotide sequence. *Nature* 1982, 298: 30-33

Bloom BR. Vaccines for the third world. *Nature* 1989, 342 : 115-120

Boonstoppel F, Cohen H, *et al.* Model programme for the production of vaccines in developing countries. Documento mimeografiado, preparado para la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUFI), 1985

Brown F, *et al.* Recombinant vaccinia viruses as vaccines. *Nature* 1986, 319: 549-550

Bruck C, *et al.* Nucleic acid sequence of an internal image bearing monoclonal anti-idiotypic and its comparison to the sequence of the external antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986, 83: 6578-6582

Calmette A. La vaccination préventive contre la tuberculose par le BCG. Paris, Masson, 1927

Clarke JL, Samways GR. Commercial aspects other vaccine industry. In: *New generation vaccines,*

Woodrow GC y Levine MM (ed). New York: Marcel Dekker, 1990. pp. 933-950

Criz S.J , Gluck R. Large-scale production of attenuated bacterial and viral vaccines. In: *New generation vaccines*, Woodrow GC y Levine MM (ed) New York : Marcel Dekker, 1990. pp. 921-932

Eldridge JH, *et al.* Biodegradable microspheres as a vaccine delivery system. *Molecular Immunol.* 1991, 28: 287-294

El Universal, 25 de Mayo de 2003. Nación. Página 16

Escobar GA, Valdespino GJ, Sepúlveda AJ. Vacunas, ciencia y salud. SSA, México 1992. p.p 9-27

Flexner C, *et al.* Prevention of vaccinia virus infection in immunodeficient mice by vector-directed IL-2 expression. *Nature* 1987, 330: 259-262

Flexner C, *et al.* Successful vaccination with a polyvalent live vector despite existing immunity to an expressed antigen. *Nature* 1988, 335: 259-262

Flexner C, Moss B. Vaccinia as a live vector carrying cloned foreign genes. In: *New generation vaccines*, GC Woodrow, MM Levine (ed). New York: Marcel Dekker, Inc, 1990, pp 189-206

Formal SB, Levine MM. Shigellosis. In: *Bacterial vaccines*. Germanier R (ed). New York: Academic Press, 1984. pp 167-183

Galasso GJ. Clinical and serological study of four smallpox vaccines comparing variations of dose and route of administration. *J. Infect. Dis.* 1977, 135: 131-185

Hate TL, Formal SB. Vaccines against Shigella infections. Live oral vaccines consisting of Escherichia coli or Salmonella typhi expressing Shigella antigens. In: *New generation vaccines*, GC Woodrow, MM Levine (ed). New York: Marcel Dekker, Inc, 1990, pp 667-687

Herrington DA, *et al.* Safety and immunogenicity in man of a synthetic peptide malaria vaccine against Plasmodium falciparum sporozoites. *Nature* 1987, 328: 257-260

Herrington DA, Clyde DF, *et al.* Safety and immunogenicity in man of a synthetic peptide malaria vaccine against Plasmodium falciparum sporozoites. *Nature* 1987, 328: 257-259

HU SL. Vaccinia expressing HIV envelope antigens as a candidate vaccine against AIDS. In : *New generation vaccines*, GC Woodrow, MM Levine (ed). New York: Marcel Dekker, Inc, 1990, pp 753-763

INEGI. Compendio Histórico de Estadísticas Vitales 1893 - 1993, 1993 para los datos de 1955 a 1978. México, 1993. De 1979 a 2001, elaborado a partir de las bases de datos de defunciones INEGI/SSA. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño.

Jerneck. Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol.(Paris)* 1974, 125C. 373-382

Jolivet M, *et al.* Polyvalent synthetic vaccines: relationship between T epitopes and immunogenicity. *Vaccine* 1990, 8: 35-40

Kang CY. Baculovirus vectors for expression of foreign genes. *Adv. Virus Res.* 1988, 35: 177-192

Kaper JB, *et al.* Recombinant non-toxicogenic *Vibrio cholerae* strains as attenuated cholera vaccine candidates. *Nature* 1984, 308: 655-657

Karacostas V, *et al.* Human immunodeficiency virus-like particles produced by a vaccinia virus expresión vector. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86: 8964-8967

Kelly SM, Curtis SR. *Salmonella typhimurium* deletion mutants lacking adenylate cyclase and cyclic AMP receptors protein are avirulent and immunogenic. *Infect. Immun.* 1987, 55: 3035-3037

Kendrick PL. *Amer. J. Hyg.* 1940, 32:89; *Amer. J. Publ. Hlth.* 1942, 32:115; *Amer. J. Hyg.* 1943, 38 :193. Citados en Parish HJ. A history of immunization. Edinburg: E & S Livingstone, 1965. pp. 243-251

Kieny MP, *et al.* Expression of rabies virus glycoprotein from a recombinant vaccinia virus. *Nature* 1984, 312: 163-166

Kieny MP, *et al.* Development of animal recombinant DNA vaccine and its efficacy in foxes. *Rev. Infect. Dis.* 1988, 10: S799-S802

Kosowsky SG, *et al.* Expresión of AIDS virus envelope gene in recombinant vaccinia viruses. *Nature* 1986, 320: 537-540

Kumate-Rodriguez J. Aportaciones mexicanas en vacunas. *Boletín Mensual Epidemiología* 1987,2(8): 89-91

Kumate-Rodriguez J. La mortalidad infantil en México. *Gaceta Med. Mex.* 1990, 126:475-479

Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis, type B(MS2-strain). Studies on active immunitation. *JAMA* 1971, 217:41

Lane JM, et al. Complications of smallpox vaccination, 1968. *N. Engl. J. Med.* 1969, 281: 1201-1208

Lowell GH, et al. Peptides bound to proteosomes via hydrophobic feet become highly immunogenic without adjuvant. *J. Exp. Med.* 1988, 167: 658

Loh D, et al. Synthetic phospholipid vesicles containing a purified viral antigen and cell membrane proteins stimulate the development of cytotoxic T lymphocytes. *J. Exp. Med.* 1979, 150: 1067-1072

Leyva R, Hérion P, Saavedra R. (2000) Genetic immunization with plasmid DNA coding for the ROP2 protein of *Toxoplasma gondii*. *Parasitology Research*, en prensa.

Mackett M, Smith GL, Moss B. Vaccinia virus: a selectable eukaryotic cloning and expression vector. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982, 79: 7415-7419

Manoutcharian, K., Terrazas, L.I., Gevorkian, G., Govezensky, T. DNA pulsed macrophage-mediated cDNA expression library immunization in vaccine development. *Vaccine.* 1999 18:389-391.

Maskell DJ, Morrissey P, Dougan G. Cloning and nucleotide sequencing of the *Bordetella pertussis aro A* gene. *J. Bacteriol.* 1988, 120: 2467-2471

Markowitz L, Sepulveda J, et al. Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines. *N.Engl. J. Med.* 1990, 322: 580-587

McAller WJ, Buynak, et al. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1964, 307 :178

Medical Research Council, London. Reports on vaccination against whooping cough. *Brit. Med. J.* 1951, I: 1463; *ibid* 1956, ii: 454; *ibid* 1959, I: 994. Citados en Parish HJ. *A history of immunization.* Edinburgh: E & S Livingstone, 1965. pp. 243-251

Melnick JL. Virus vaccines: principles and prospects. *Bull. WHO* 1989, 67:105-112

Morein B, et al. ISCOM a novel structure for antigenic presentation of membrane proteins from enveloped viruses. *Nature* 1984, 308: 457

Morein B, Simons K. Subunit vaccines against enveloped viruses: virosomes, micelles and other particles complexes. *Vaccine* 1985, 3: 83-87

Morein B, et al. ISCOM: an immunostimulating complex. *Immunol. Today* 1987, 8: 333-339

Newton SMC, Jacob CO, Stocker BAD. Immune response to cholera toxin epitope inserted in *Salmonella* flagellin. *Science* 1989, 244: 70-72

Patarroyo ME, et al. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 1988, 332: 158-161

Patarroyo ME, Amador R. et al. Synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum*. *Nature* 1989, 332: 158-161

Petricciani JC, Meyer HM. Changes in technology of vaccine research, development and control. In : Proceedings of the International conference on the role of the individual and the community in the research, development and use of biologicals. *Bull. WHO* 1977, 55 (suppl 2).

Poirier TP, et al. Protective immunity evoked by oral administration of attenuated *aro A Salmonella typhimurium* expressing cloned streptococcal M protein. *J. Exp. Med.* 1988, 168: 25-32

Ramon G. Sur le pouvoir flocculant et les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine) 1923. *CR Acad. Sci. Paris* 177: 1338

Ramon G, Zoeller C. *Ann. Inst. Pasteur* 41, 803. Citado en Parish HJ. A history of immunization. Edinburgh: E & S Livingstone, 1965. pp. 175-184

Ramshaw LA, et al. Recovery of immunodeficient mice from a vaccinia virus/IL-2 recombinant infection. *Nature* 1987, 329: 545-546

Rooney JF, et al. Immunization with a vaccinia virus recombinant expressing herpes simplex virus type 1 glycoprotein D: long-term protection and effect of revaccination. *J. Virol.* 1988, 62: 1530-1534

Rosales, R. Lopez, M, and Jose, M.V. Clinical Trial of the therapeutic use of the recombinant virus MVA E2 in patients with NIC-I lesions produced by oncogenic papillomavirus. En preparación.

Rupprecht CE, et al. Efficacy of a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus vaccine in raccoons (*Procyon lotor*). *Rev. Infect. Dis.* 1988, 10: S803-S815

Saavedra, R., Becerril, M.A., Dubeaux, C., Lippens, R., De Vos, M.J., Héron, P., and Bollen, A. 1996. Epitopes recognized by human T lymphocytes in the ROP2 protein antigen of *Toxoplasma gondii*. *Infect. Immun.* 64: 3858-3862.

Sadoff JC, et al. Oral *Salmonella typhimurium* vaccine expressing circumsporozoite protein protects against malaria. *Science* 1988, 240: 336-338

Schuster BG, *et al.* Production of antibodies against phosphocholine, phosphatidylcholine, sphingomyelins and lipid A by injection of liposomes containing lipid A. *J. Immunol.* 1979,12: 900-907

Secretaría de Salud. Dirección General de Control de Insumos para la Salud. Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica. Requisitos para el trámite de registro sanitario de medicamentos en México. México, DF, 1990

Secretaria de Salud. Consejo Nacional de Vacunación. Programa de Vacunación Universal. México, DF:, 1991

Secretaria de Salud. Historia de la Salud Pública, Sexenio 1982-1988. México, DF: SSA, 1989

Secretaria de Salud. Programa Nacional de Salud, 1990-1994. México, DF: SSA, 1990

Secretaria de Salud. Dirección General de Epidemiología.

Smith GE, *et al.* Production of human beta interferon in insect cell infected with a baculovirus expression vector. *Molec. Cell. Biol.* 1983, 3: 2156-2165

Smith GL, Moss B. Infectious poxvirus vectors have capacity for at least 25,000 base pairs of foreign DNA. *Gene* 1983, 25: 21-24

Snapper SB, *et al.* Lysogeny and transformation in mycobacteria: stable expression of foreign genes. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 1988, 85 : 6987-6991

Tamp JP. Synthetic peptide vaccine design: synthesis and properties of a high density multiple antigen peptide system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, 85: 5409-5413

Thibodeau L, *et al.* Rabies immunosome (subunit vaccine) structure and immunogenicity. Pre and post-exposure protection studies. *Vaccine* 1985, 4:325-328

United States Code of Federal regulations. Title 21. Parts 211-212. Ver también: 21 CFR parts 600-660, 1988

United States Code of Federal Regulations. Title 21. Part 312.20 – 312.70 , 1989

Valenzuela P, *et al.* Síntesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature* 1982, 298: 347-349

VanBrunt J. More hope for anti-idiotypic vaccines. *Biotechnol.* 1987, 5: 421-422

Van Wezel AL. Growth of cell strains on microcarriers in homogeneous culture. *Nature* 1967, 216: 64

Van Wezel AL, Van Der Welden *et al.* Large scale cultivation of animal cells in microcarrier culture. *Process Biochemistry* 1978, 13: 6

Woodard LF. Surface chemistry and classification of vaccine adjuvants and vehicles. In: *Bacterial vaccines*, A Mizrahi (ed). New York: John Wiley & sons, Inc, 1990. pp 281-306

World Health Organization. Acceptability of cell substrates for production of biologicals. Report of a study group. *Technical Report Series 747, 1987*

World Health Organization. Requirement for rabies vaccine (inactivated) for human use produced in continuous cell lines. *Technical Report Series 760, annex 9, 1987*

World Health Organization. Proposed general requirements for manufacturing establishments and control laboratories (Requirements for biological substances No. 1). Revised in 1989. WHO/BS/89.1616

World Health Organization. Requirement for poliomyelitis vaccines. *Technical Report Series 800, 1990*

World Health Organization. Technical Report Series . Esta serie de publicaciones oficiales de la Organización Mundial de la Salud. Contiene los requisitos mínimos para vacunas y otros productos biológicos.

Yilma T, *et al.* Protection of cattle against rinderpest with vaccinia virus recombinants expressing the HA of F gene. *Science* 1988, 242: 1058-1061

Zagury D, *et al.* Immunization against AIDS in humans . *Nature* 1987, 326: 249

Zahradnij JM, Couch RB, Gerin JL. Safety and immunogenicity of a purified hepatitis B virus vaccine prepared by using recombinant DNA technology. *J. Infect. Dis.* 1987, 155: 903-907

Zavala F, *et al.* Rationale for development of a synthetic vaccine against *P. falciparum* malaria. *Science* 1985, 228: 1436-1438

REVISTAS:

ANÁLISIS ESTRATÉGICO (BIRMEX), 2000: Año II, Número 4

ANÁLISIS ESTRATÉGICO (BIRMEX), 2001: Año III, Número 6

ANÁLISIS ESTRATÉGICO (BIRMEX), 2002: Año IV, Número 3

ANÁLISIS ESTRATÉGICO (BIRMEX), 2002: Año IV, Número 3

ANÁLISIS ESTRATÉGICO (BIRMEX), 2002: Año IV, Número 4

ANÁLISIS ESTRATÉGICO (BIRMEX), 2002: Año IV, Número 5