

ARTÍCULO

LAS VACUNAS CONTRA INFLUENZA, UN DESAFÍO CÍCLICO

*Mauricio Rodríguez-Álvarez y Samuel Ponce de León Rosales.
Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México S.A. de C.V. (BIR-
MEX)*

Resumen

Uno de los aspectos críticos que reveló la pandemia de influenza A (H1N1) 2009-2010 fue el de la urgente necesidad de contar con un sistema suficiente para producir y distribuir una vacuna específica contra el nuevo virus en poco tiempo. Las plataformas de producción de vacunas contra influenza estacional redoblaron esfuerzos y, en menos de 10 meses, produjeron, evaluaron y distribuyeron miles de millones de dosis de dos vacunas, la estacional y la pandémica. En este texto se proporcionan al lector algunos de los elementos clave en la fabricación de las vacunas contra influenza, y se aborda de manera integral el tema de la vacunación, particularmente en situaciones críticas como la pandemia actual.

Abstract

One of the critical aspects revealed by the Influenza A(H1N1) 2009-2010 pandemic was the need of having a system enough to produce and distribute an specific vaccine against the new virus. Production platforms redoubled efforts, and in less than 10 month produced, evaluated and distributed thousands of millions doses of two vaccines, seasonal and pandemic. In this text we give to the reader some key elements for influenza vaccine manufacture, and address comprehensively the vaccination issue, particularly in critical situation like the current pandemic.

Los virus de influenza tienen una característica biológica determinante que los convierte en enemigos difíciles de vencer: una alta capacidad de mutar, es decir, tener cambios en su estructura y provocar con ello que estos agentes infecciosos escapen de la acción del sistema inmunológico. Los dos elementos virales que más cambios presentan en su estructura, son las proteínas hemaglutinina (abreviada con la letra H) y neuraminidasa (abreviada con la letra N). Estas dos proteínas están expuestas en la parte externa del virus, y son responsables de la unión del virus con las células de la nariz y la garganta, y del ensamblaje y la liberación de los nuevos virus que se crean en las células infectadas, respectivamente.

Existen muchos tipos de virus de influenza, y aunque pueden afectar a una gran diversidad de animales, cada uno tiene cierta preferencia por uno o unos pocos. Los dos tipos de virus de influenza importantes para el ser humano, son el A y el B; y de éstos, los del tipo A más, ya que mutan más rápido y pueden afectar a diversos animales al mismo tiempo, y combinarse para producir virus muy agresivos, nuevos para el sistema inmune. La clasificación de los virus de influenza se hace de acuerdo a la H y la N que presenten, y puede haber tantas combinaciones como resulten de mezclar 16 H con 9 N (¡un total de 144 diferentes tipos de virus!).¹⁻³

Las vacunas contra la influenza, como prácticamente cualquier otra vacuna, tienen como finalidad presentar ante el sistema inmune al agente infeccioso, en una modalidad en la que no cause enfermedad (atenuado por medios químicos o físicos, fragmentado o sólo una de sus partes producidas de forma independiente), para que se establezca una respuesta en su contra, de tal modo que cuando el cuerpo se enfrente a ese agente infeccioso en particular, la respuesta inmune ya esté lista para hacerle frente y evitar que cause la enfermedad.⁴

En el transcurrir de un año los virus de influenza acumulan suficientes cambios para ya no ser reconocidos por el sistema inmune y seguir causando enfermedad. Es por ello que se hace necesario administrar una vacuna nueva cada año, específica contra los virus de influenza que hayan causado un mayor número de casos graves de la enfermedad.

Contar con una vacuna nueva contra influenza cada año es un reto múltiple. Por un lado, existe el aspecto biomédico, es decir, la vigilancia epidemiológica y virológica de los virus en las personas que se enferman de influenza, y, por otro, el biotecnológico e industrial, que será el responsable de contar con un virus que sea preparado como vacuna, así como la fabricación y la distribución de millones de dosis del biológico, garantizando siempre que esté en las mejores condiciones de calidad y seguridad.⁵

Primer acto: determinar qué virus serán usados en la vacuna

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene un programa de vigilancia de la actividad de los virus de influenza en todo el mundo. Dispuestos en varios países, existe una red de laboratorios altamente especializados a la que son enviadas muestras de pacientes enfermos para su análisis. En esos centros de referencia regional no sólo se estudian las características de los virus de influenza, sino que se hace un permanente monitoreo de casi todos los virus que causan enfermedades importantes en el ser humano.⁶

Durante los meses en que hay más casos de influenza y otras infecciones respiratorias (entre octubre y marzo), estos laboratorios de referencia determinan qué tipos de virus son los que están siendo más agresivos. Para finales de febrero, la OMS analiza todos los datos recabados y determina cuáles serán los virus con los que se producirá la vacuna que será aplicada a finales de ese mismo año, la cual incluirá los componentes de tres virus de influenza, dos tipo A: H1N1 y H3N2, y uno tipo B. Una vez que se han determinado los virus de la vacuna, se produce en uno de los laboratorios de referencia los tres tipos de virus que serán enviados a los productores para producir la vacuna contra influenza estacional. Tienen desde ese momento aproximadamente seis meses para desarrollar la vacuna, hacer los estudios clínicos que demuestren que sí funciona y que es segura, y distribuirla para su aplicación en la población, siempre cumpliendo con las más estrictas normas de calidad y los lineamientos establecidos en las leyes vigentes de cada país.

Segundo acto: la carrera contra el tiempo, tres mil millones de dosis cada año

En términos generales, la vacuna contra influenza se produce de la siguiente manera:

1. Los laboratorios farmacéuticos reciben una cantidad muy pequeña de los tres tipos de virus que determinó y preparó la OMS, para que los metan a la cadena de producción que ya tienen establecida, misma que usan cada año.
2. El virus se inyecta en los huevos de gallina, y a las 72 horas de incubación, a 37°C, se retira el líquido del interior del huevo, el cual contiene una gran cantidad de virus hechos por las células de esa zona del huevo.
3. Los virus en el líquido son sometidos a un proceso de purificación y concentración.
4. Una vez concentrados, los virus son inactivados con un químico especial, y rotos con un detergente (jabón), para posteriormente ser sometidos a otro proceso más de purificación y concentración para retirar las sustancias químicas tóxicas, y dejar sólo los elementos del virus que se envasarán en la vacuna, que son la H y la N.
5. Durante todo el proceso, así como al final del mismo, el producto y todos los insumos que se utilizan son sometidos a pruebas muy estrictas de control de calidad, de acuerdo a lo establecido en las leyes y normas de cada país.
6. Una vez que se tienen las vacunas en el envase final, éstas son evaluadas con animales de experimentación,

posteriormente en ensayos clínicos en humanos y, cuando se han cumplido los lineamientos de seguridad y eficacia, se permite la liberación de las vacunas, su distribución y aplicación en las personas indicadas.

Monitoreo epidemiológico



Producción y preparación de la vacuna
Tipos de virus



Multiplicación y cosecha



Distribución



Aplicación



En todo el planeta existen sólo 29 compañías farmacéuticas que producen la vacuna contra influenza estacional, y se localizan en 20 países, la mayoría de ellos en industrializados como Estados Unidos, Canadá, Japón, China, Alemania, Holanda, Inglaterra y Australia. Todos ellos reciben la misma cepa de virus para hacer la vacuna. El proceso de producción de la vacuna contra influenza estacional dura aproximadamente 7 meses, desde que se determinan las cepas de virus que se incluirán, hasta que se comienza a distribuir. Según estimaciones de la OMS, la capacidad mundial máxima de producción de este tipo de vacuna es de tres mil millones de dosis anuales, lo que alcanzaría para vacunar a la mitad de la población mundial.⁷⁻⁹

Los puntos críticos en el proceso de producción

Todo lo dicho en la sección previa, desde el monitoreo virológico hasta la aplicación de las vacunas, tiene algunos puntos críticos que hacen muy vulnerable esta cadena productiva, por ejemplo:

- Los huevos de gallina: para una dosis de vacuna estacional se necesitan 3.1 huevos de gallinas especiales,

producidos en granjas con un control muy estricto, que tienen que ser transportados hasta la planta donde se producirá la vacuna (por supuesto, para hacer 1,000 dosis se necesitan 3100 huevos, y para diez millones de dosis, 30.1 millones de esos huevos, y así sucesivamente).

- El procesamiento, manejo y control de todos los insumos necesarios durante el proceso de producción, representa un reto logístico significativo.
- Una vez que se da luz verde a las vacunas para su aplicación, la distribución es otro reto, ya que son grandes cantidades del biológico que tienen que viajar en condiciones de refrigeración estricta (no congelación), distancias muchas veces muy grandes, durante mucho tiempo, pasando por varios medios de transporte, aduanas y puntos de revisión, hasta llegar a los almacenes donde se resguardará antes de su distribución final (imaginemos una vacuna que es producida en el norte de Canadá y que será aplicada en una persona que vive en una comunidad en las montañas de Perú).
- Otro punto crítico es la disponibilidad de las vacunas. Generalmente los países que tienen fábricas productoras de la vacuna en su territorio cubren sus demandas primero, antes de que el biológico sea exportado a otras naciones. Esto condiciona aún más la disponibilidad de las vacunas a los países que no son productores, y que necesariamente dependen de la producción externa... sin mencionar los países pobres, que están lejos geográficamente de los sitios de producción y no tienen capacidad de fabricación.

2009, un año de doble reto

El 2009 fue un año de retos muy importantes para todos los participantes en la conservación de la salud en el mundo. Médicos clínicos, epidemiólogos, virólogos, técnicos de laboratorios y prácticamente cualquier persona involucrada en la atención de la salud, participaron en las acciones contra la pandemia causada por el nuevo virus de influenza humana A (H1N1), que comenzó a causar casos muy graves en abril en México y los Estados Unidos, y que pronto se diseminó a todos los rincones del planeta.¹⁰

Durante el mes de abril, los laboratorios farmacéuticos ya estaban trabajando en la elaboración de la vacuna contra influenza estacional de la temporada 2009-2010, y la urgencia de tener una nueva vacuna contra el nuevo virus se determinó hasta el mes de mayo, cuando el avance de la producción de la vacuna estacional ya era importante. La indicación fue estar preparados para, en cuanto saliera la vacuna estacional, meter el nuevo virus pandémico a la misma cadena de producción y fabricar una vacuna monovalente que, en el mejor de los casos, comenzaría a estar disponible en los meses de septiembre y octubre, pensando en que todo saliera bien. Y así ocurrió: los laboratorios redoblaron esfuerzos y en un periodo de 5 meses tuvieron listas las dos vacunas, cumpliendo ambas con todos los requisitos marcados por las leyes. La OMS fue muy clara en los procedimientos, y la indicación siempre fue la de no modificar ninguno de los pasos ni requisitos para la producción de las vacunas, ni tampoco para su autorización por parte de las autoridades reguladoras.

México, tan lejos y tan cerca

México no cuenta con capacidad para producir vacunas contra ninguna de las influencias (estacional ni pandémica). Estas vacunas se adquieren de laboratorios extranjeros, principalmente de Estados Unidos y Canadá (algunas veces en Francia) y son introducidas a nuestro país por los Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México S.A. de C.V. (BIRMEX), empresa paraestatal de la Secretaría de Salud, responsable de la producción, distribución e investigación en materia de biológicos y reactivos en México.

Desde 2004, cada año BIRMEX importa, controla y distribuye cerca de 20 millones de dosis de vacuna contra influenza estacional, las cuales se entregan a las instituciones del Sector Salud (IMSS, ISSSTE, Seguro

Popular, Secretarías de Salud de los Estados, los servicios de salud de PEMEX y las Fuerzas Armadas, etcétera) y son aplicadas durante las campañas nacionales de vacunación.

Desde hace tres años, BIRMEX lleva a cabo un proyecto integral de respuesta ante una pandemia de influenza, que incluye el abasto de la vacuna estacional, la adquisición de las instalaciones donde será construida una planta especial para la producción de vacunas contra influenza, y la implementación de protocolos de investigación y desarrollo de vacunas contra influenza en dos plataformas. Está proyectado que para finales del 2011 se comiencen a producir los primeros lotes de vacuna para ser evaluados a nivel industrial y, para 2012-2013, México cuente con capacidad para satisfacer, aunque sea parcialmente, su demanda de este tipo de vacunas.¹¹

Seguridad y eficacia de las vacunas contra influenza

Aun cuando se trata de una vacuna nueva cada año, la cual se produce bajo las mismas condiciones que las del año anterior, antes de ser comercializadas, las vacunas contra influenza siempre cumplen los requisitos establecidos por las normas nacionales e internacionales. Uno de esos requisitos es la elaboración de estudios clínicos en voluntarios, a fin de determinar si la vacuna estimula adecuadamente al sistema inmune y si los efectos adversos asociados a su uso no son más de los esperados.¹²⁻¹⁶

En particular, las vacunas contra la influenza pandémica de 2009 fueron evaluadas en cuando menos 10 estudios clínicos previos a su autorización, incluyendo a casi 5,000 participantes, con los cuales se demostró que esa vacuna sí estimula al sistema inmune en contra del virus pandémico, y no causa más efectos adversos que el resto de las vacunas contra influenza.¹⁷

Hasta finales de febrero de 2010, en el mundo se habían aplicado casi 250 millones de dosis de la vacuna pandémica, y la vigilancia de los efectos adversos asociados a su uso ha reportado un número de eventos adversos mucho menor, en comparación con la vacuna estacional, aún cuando la vigilancia ha sido más estricta.

En México, para esa misma fecha se habían recibido 30 millones de dosis provenientes de un laboratorio de los Estados Unidos (Sanofi-Pasteur) y otro de Canadá (Glaxo), y aplicado cerca de diez millones. Al igual que en el resto del mundo, el número de eventos adversos es muy bajo, y la mayoría de los mismos son leves y moderados. Inicialmente se determinaron grupos prioritarios para recibir la vacuna, de acuerdo a lo sugerido por la OMS, para garantizar que la población en mayor riesgo de contagio o complicaciones por la influenza, estuviera protegida a tiempo.

A pesar de los rumores y las comunicaciones anónimas mal fundamentadas que pretenden desprestigiar a la vacuna pandémica, toda la información científica disponible, los reportes de ensayos clínicos publicados en revistas arbitradas y las comunicaciones oficiales, no sólo de gobiernos sino de organizaciones internacionales, concluyen que se trata de una vacuna segura y eficaz, y que tiene un impacto positivo en la prevención de la influenza causada por el virus pandémico. Nunca antes una vacuna había estado tan vigilada, y aun así ha pasado la prueba.

Como con la aplicación de cualquier otra vacuna, la vigilancia de la vacuna pandémica debe hacerse desde el momento previo a que el paciente recibe el biológico y hasta 30 días después de la aplicación, y debe estar siempre involucrado un profesional de la salud, ya sea del ramo médico o paramédico (enfermería, trabajo social, etcétera.). Cualquier evento adverso, asociado con la vacunación, debe ser reportado*, ya que sólo así se sabrá con precisión el nivel real de seguridad de las vacunas en la población abierta.

Tercer acto: un futuro no lejano con más y mejores vacunas para todos

Los avances de la biotecnología se encaminan a tener cada vez mejores vacunas, producidas en procesos más óptimos, con mejores rendimientos y menos puntos vulnerables. En 2009 quedó demostrado que, en caso de requerirse necesariamente una dosis de vacuna para todos los habitantes del planeta, la plataforma de producción actual no será capaz de cubrir esas necesidades, de tal manera que es indispensable contar con métodos de producción más eficaces, así como implementar una capacidad productora en los países donde no la haya, para garantizar el abasto de las vacunas en todas las regiones del orbe.

Actualmente se encuentran en fase de desarrollo diversas tecnologías encaminadas a estos fines. Tal es el caso de la producción de vacuna contra influenza en cultivos celulares en biorreactores, cuyo prototipo de vacuna está en proceso de licenciamiento en Europa y los Estados Unidos. Otra metodología que se encuentra en estudio en animales, con resultados alentadores, es la que produce la vacuna de manera sintética, únicamente incluyendo los fragmentos de H y N que son estimuladores del sistema inmune.

El reto de la vacunación universal es inmenso. La ecuación no es sencilla de resolver, y mucho menos frente a escenarios tan complicados como el de la influenza, una enfermedad respiratoria de fácil complicación y altamente transmisible por diversos mecanismos. Una de las más grandes lecciones que deriva de la pandemia de influenza, es la urgente necesidad de reforzar la educación para la salud en la población, así como fortalecer las capacidades diagnósticas y la vigilancia epidemiológica, además de desarrollar la capacidad de producir nuestras propias vacunas en México.

Conclusiones

El surgimiento de un nuevo virus de influenza, derivado de la mezcla de otros varios que ya estaban circulando desde hace mucho tiempo, pone de manifiesto la real amenaza que estos agentes infecciosos representan. Afortunadamente, las acciones tomadas con oportunidad, así como la aplicación del conocimiento generado en las últimas décadas, contribuyeron a que los daños causados por este nuevo virus no fueran devastadores, sino más bien moderados o leves, dependiendo de las condiciones de cada país. Una de las medidas, que demostró ser muy efectiva para la prevención de esta enfermedad, fue la vacunación con un biológico específico.

Las lecciones emanadas de la pandemia son muchas y a muchos niveles. Dada la complejidad del problema, no hay una solución única y universal. Ésta más bien se da con la articulación de múltiples acciones a diferentes niveles, para seguir manteniendo a raya no sólo a los virus de influenza, sino también a un sinnúmero de microorganismos que acechan nuestra salud.

Bibliografía

Referencias

1. Dimmock, M.J., Easton, A.J. & Leppard, K.N. (eds.), (2007). Introduction to modern virology. Blackwell Publishing, 2007) pp. 271-289.
2. World Health Organization. Gripe estacional. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/index.html> . (Fecha de consulta: 1-4-2009).
3. Departamento de Microbiología y Parasitología - Facultad de Medicina UNAM. Recursos en virología: Influenza. http://www.facmed.unam.mx/marco/index.php?dir_ver=87 . (Fecha de consulta: 18-3-2010).
4. UNICEF. Cómo actúa la vacunación. http://www.unicef.org/spanish/immunization/index_how.html . (Fecha de consulta: 17-3-2010).

5. Treanor, J. "Weathering the influenza vaccine crisis" (2004). *N. Engl. J. Med.* 351, 2037-2040.
6. World Health Organization. How recommendations are made on the composition of influenza vaccine. http://www.who.int/csr/disease/influenza/qanda_vaccinerechow.pdf . 10-2-2010.
7. World Health Organization. Pandemic influenza vaccines: current status. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/pandemic_influenza_vaccines_20090924/en/index.html . 24-9-2009.
8. World Health Organization. Pandemic influenza vaccine manufacturing process and timeline. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/en/index.html . 6-8-2009.
9. World Health Organization. Production and availability of pandemic (H1N1) 2009 vaccines. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/production_availability/en/index.html . 30-10-2009.
10. World Health Organization. ¿Qué es la gripe pandémica (H1N1) 2009? http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/about_disease/es/index.html . 11-6-2009.
11. Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México (BIRMEX). Proyecto Influenza. http://www.birmex.gob.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=296&Itemid=102 . 20-10-2009.
12. Nolan, T. et al (2010). Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine in infants and children: a randomized trial. *JAMA* 303, 37-46.
13. Zhu, F.C. et al (2009) "A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups". *N. Engl. J. Med.* 361, 2414-2423 .
14. Vajo, Z., Tamas, F., Sinka, L. & Jankovics, I. (2010). "Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial". *Lancet* 375, 49-55.
15. Plennevaux, E., Sheldon, E., Blatter, M., Reeves-Hoche, M.K. & Denis, M. (2010). "Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials". *Lancet* 375, 41-48.
16. Greenberg, M.E. et al (2009). "Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine". *N. Engl. J. Med.* 361, 2405-2413.
17. World Health Organization. Safety of pandemic (H1N1) 2009 vaccines. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/safety_approval/en/index.html . 30-10-2009.