

VIGILANCIA SANITARIA DE LAS VACUNAS

María Teresa Ibarz de H.

Gerencia de Control Nacional de Productos Biológicos. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

INTRODUCCIÓN.

Las vacunas al igual que otros productos biológicos, se obtienen a partir de organismos vivos o sus derivados y se diferencian de los medicamentos obtenidos por síntesis química, debido a la gran variabilidad a la que están sujetos tanto los procesos productivos como los métodos de control de calidad, que requieren sustratos biológicos para la determinación de la eficacia y seguridad del producto, por lo que no pueden ser definidos químicamente.

Los procesos de elaboración de los productos biológicos, están influenciados por múltiples variaciones derivadas del microorganismo propiamente dicho, el medio de crecimiento, temperatura, tiempo de incubación, contenido de sales, pH, entre otros. Por otra parte, una vez purificados, es difícil precisar sus características químicas y físicas por tratarse de macromoléculas. Por tales razones, en el control de calidad de los productos biológicos, cobra especial relevancia el concepto de "liberación del lote", a fin de garantizar su eficacia, seguridad y consistencia con respecto a las especificaciones de calidad y a los lotes evaluados en los estudios clínicos desarrollados para demostrar la eficacia y seguridad del producto. De allí que para productos biológicos, no se puede aplicar el término "similitud", porque cada producto constituye una entidad diferente, aun cuando sean empleadas cepas y metodologías de producción semejantes.

Para la obtención de un producto biológico de calidad, es vital el cumplimiento por parte del laboratorio productor, de las buenas prácticas de fabricación, buenas prácticas de laboratorio, controles a nivel de las diferentes etapas de producción y sistemas de aseguramiento de la calidad. El solo

análisis del producto final, es insuficiente para detectar las posibles desviaciones en la calidad de un producto biológico, dada la complejidad de su evaluación. Es por ello, que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), son enfáticas en la necesidad del cumplimiento de tres niveles de control, como el único sistema válido para garantizar la calidad de los biológicos, principalmente las vacunas y evitar la aprobación de un lote defectuoso.

NIVELES DE CONTROL.

1. Primer nivel: control en proceso, realizado por el personal del área de producción.
2. Segundo nivel: control interno, efectuado por la unidad de control de calidad del laboratorio productor, la cual debe ser totalmente independiente del área de producción.
3. Tercer nivel: control nacional, por parte de las autoridades sanitarias tanto del país de origen como del país importador.

La OPS y OMS, dictan pautas y asesoran tanto a los países productores, como a los importadores de biológicos y promueven actividades encaminadas al fortalecimiento de las autoridades nacionales regulatorias, a fin de asegurar la calidad de las vacunas que ingresan a cada país. El consumo de productos provenientes de países de reconocida trayectoria en el área, tradicionalmente ha brindado confianza para su utilización, obviándose en algunos casos el cumplimiento de las exigencias sanitarias, principalmente en lo relacionado con la liberación de cada lote de

vacuna por parte de la autoridad sanitaria nacional, antes de su utilización, a fin de verificar el cumplimiento de todos los requisitos de calidad. En tal sentido, la División de Vacunas e Inmunizaciones de la OPS, ha coordinado la formación en América de las Redes de Autoridades Nacionales Regulatorias (RRANR) y de Laboratorios Nacionales de Control de Calidad de Vacunas (RRLNCCV), con miras al fortalecimiento de la vigilancia sanitaria en el área de las vacunas, mediante la labor mancomunada, desarrollo de programas de capacitación del personal, suministro de equipos, patrones de referencia y asesoramiento en general, a los fines de elevar la calidad de los productos utilizados.

En nuestro país, el encargado de la vigilancia sanitaria de los productos biológicos, es el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la Gerencia de Control Nacional de Productos Biológicos, al cual pertenecen los laboratorios nacionales de control de calidad, especializados en las diversas metodologías analíticas necesarias para el control de calidad de estos productos. Esta Unidad, forma parte de RRANR y de RRLNCCV.

Tanto para los productos de elaboración nacional como importados, la reglamentación sanitaria nacional, establece que en primer lugar deben ser sometidos a registro, para el otorgamiento del permiso de comercialización correspondiente. Para ello, se exige que un farmacéutico patrocinante, quien en adelante será el representante legal junto con el laboratorio representante en el país, la presentación de un expediente técnico-científico completo del producto, de acuerdo con los requisitos nacionales basados en la normativa internacional, que permitirá su evaluación incluyendo origen y tipo de cepas empleadas, metodología de producción, inactivación o atenuación del germen, fraccionamiento, purificación, controles de calidad, indicaciones, posología, reacciones adversas, entre otros. Este expediente se convertirá en la base de datos del producto a nivel nacional, y sirve como patrón de comparación para la evaluación de la calidad y el cumplimiento de las características de aprobación, de los subsiguientes lotes que ingresen al país, así como para la investigación de los posibles contratiempos que pudieran ocurrir en su utilización, ya sea a nivel de la cadena de frío o, por ejemplo, en el reporte de reacciones adversas.

El expediente así como las muestras del producto, son evaluadas por diferentes unidades desde el punto de vista farmacéutico, fisicoquímico, microbiológico, biológico, toxicológico, farmacológico y clínico, por

un equipo multidisciplinario experto en el área, con base en la normativa sanitaria nacional e internacional. Posteriormente, un cuerpo colegiado integrado por expertos en el área, de reconocida trayectoria, dictaminan sobre la aprobación o rechazo del producto con base en las evaluaciones efectuadas por los técnicos, la documentación internacional y las experiencias nacionales. Una vez aprobado el producto, se ejecutan los programas de control y la vigilancia sanitaria.

Cada lote de producto biológico elaborado, una vez cumplidos los requisitos de calidad del laboratorio productor, debe ser liberado por parte de la autoridad nacional sanitaria, ya sea para su utilización en el país o para su exportación. El país importador debe velar por el cumplimiento de la cadena de frío, así como de las diferentes etapas de control, disponibilidad de los certificados correspondientes y realizar los ensayos de control, cuando se requieran.

Tal como lo establece la normativa sanitaria nacional, el laboratorio importador de un lote de producto biológico, entre ellas las vacunas, debe notificar a la autoridad nacional regulatoria para el control correspondiente y la liberación del producto para su utilización en el país. Esto permite además, contar con una base de datos nacional sobre los lotes de productos biológicos en circulación, que permite el seguimiento y posible inmovilización ante la denuncia a nivel internacional o regional, de un problema con un lote en particular como por ejemplo, aparición de reacciones adversas no esperadas.

En relación con los estudios clínicos desarrollados en el país, la autoridad nacional regulatoria debe autorizar el protocolo clínico y, además, evaluar la calidad de las muestras a ser utilizadas, las cuales deben cumplir los mismos requerimientos de calidad de los productos aprobados para su comercialización, en relación con las buenas prácticas de fabricación y especificaciones de calidad.

Por otra parte, el sistema de vigilancia después del registro, incluye la captación de muestras al azar a fin de realizar la evaluación analítica correspondiente, evaluación de las vacunas o biológicos que presenten problemas a nivel de la cadena de frío o estén involucrados en denuncias de reacciones adversas. En los biológicos, es indispensable garantizar el mantenimiento de la cadena fría, incluyendo tanto el almacenamiento en refrigeradores (cadena estática), como en cajas térmicas (cadena móvil) durante los traslados, como punto primordial para garantizar la eficacia y seguridad del producto.

ASPECTOS SANITARIOS.

En la evaluación de los productos biológicos, es fundamental tomar en cuenta su origen, metodología de producción y fin terapéutico. En cuanto a la metodología de producción, se debe tomar en cuenta si son elaborados empleando procesos de biotecnología convencional, basada en la producción y purificación del agente o sus productos, o mediante la aplicación de técnicas avanzadas, como la manipulación genética y ADN recombinante.

Cualquiera que sea el proceso de producción, deberá permitir la obtención de antígenos en perfecto estado y capacidad inmunogénica, garantizar la pérdida de su capacidad infectante, emplear cepas bacterianas y virales de reconocida eficacia y seguridad; la purificación debe eliminar todos los componentes derivados de los medios de producción, cultivos celulares y la eliminación de agentes adventicios potencialmente infecciosos que pudieran encontrarse en los sustratos de producción. Existen normativas específicas de acuerdo con el tipo de vacuna, en las que se establecen los requisitos en cuanto a la metodología de producción, controles de calidad y precauciones en la administración del producto final, principalmente en personas alérgicas a los sustratos empleados o a los antibióticos usados en la producción.

Otro punto importante a considerar en la evaluación de la eficacia y seguridad del producto tanto a nivel preclínico como clínico, es que la metodología empleada en la evaluación de la respuesta inmunológica a la vacunación, que deberá ser consona con el tipo de respuesta que desencadene. Así por ejemplo, las anatoxinas como la vacuna tetánica desencadena la formación de una respuesta humoral; en consecuencia, debe medirse el nivel de anticuerpos desarrollado. Sin embargo, la vacuna BCG desarrolla una respuesta del tipo celular, sin presencia de niveles apreciables de anticuerpos, en cuyo caso la evaluación deberá estar dirigida a la determinación de la inmunidad celular. Existen diversos métodos para la determinación del título de anticuerpos o inmunidad humoral, que se llevan a cabo en muestras de sangre, entre ellos seroneutralización, inhibición de la hemaglutinación, radioinmunoensayo y ELISA. Para la determinación de la respuesta inmune celular, el método más empleado es la prueba de hipersensibilidad retardada. Además de la respuesta inmune celular y humoral, puede desarrollarse una inmunidad local o tisular en el sitio de administración, como en el caso de la vacuna oral contra la poliomielitis,

mediante la síntesis de Ig A, lo cual también deberá ser considerado en la evaluación de la vacuna.

Los preservativos, adyuvantes, sales u otros agentes empleados en la formulación de la vacuna, también deben ser sometidos a evaluación y cumplir con las especificaciones de calidad. Cambios en las concentraciones de los mismos, cambios de pH u otros factores fisicoquímicos, pueden afectar la eficacia y seguridad de la vacuna.

Estudios pre-clínicos.

Deben estar dirigidos a la evaluación de la actividad biológica y seguridad en animales de laboratorio empleando modelos experimentales susceptibles y de comprobada equivalencia inmunológica. En el caso de las vacunas, principalmente deben ser estudios dirigidos a evaluar la inmunogenicidad de la vacuna, toxicidad a nivel del sitio de administración y toxicidad general a corto o mediano plazo, dependiendo del esquema de vacunación sugerido.

Estudios clínicos.

Los objetivos principales de los estudios clínicos de las vacunas, son determinar la inmunogenicidad, efectividad y tolerancia e incidencia de las reacciones adversas. Para su realización, deberá cumplirse con las buenas prácticas para la realización de estudios clínicos de medicamentos y las buenas prácticas de fabricación para las muestras utilizadas.

Los estudios clínicos para vacunas, pueden dividirse en:

- Estudios de seguridad.
- Estudios de inmunogenicidad.
- Estudios de eficacia.

Estos estudios pueden realizarse paralelamente o de manera independiente. Al igual que en el caso de los medicamentos, los estudios pueden clasificarse por fases:

- Fase I. Desarrollados para determinar la dosificación y seguridad de la vacuna. Según algunos autores el número de empleado, puede ser entre 10 y 100 voluntarios sanos.
- Fase II. Para la evaluación de la inmunogenicidad y efectos secundarios. Se sugiere un número entre 100 y 300 voluntarios.
- Fase III. Verificación de efectividad y monitoreo

de reacciones adversas, en mayor número de pacientes y tiempo de administración. Deben evaluarse por lo menos entre 1000 y 3000 voluntarios.

Estudios de seguridad.

Los estudios de seguridad comparativa deben ser aleatorios, controlados y desarrollados frente a las vacunas existentes en el mercado. En el caso de combinaciones, el grupo control deberá recibir simultáneamente los antígenos incluidos en la vacuna a estudiar, ejemplo vacuna DPT-*Haemophilus influenzae* y el control recibirá DPT más vacuna contra *Haemophilus influenzae*.

Deben ser planificados prospectivamente, a fin de evaluar a los pacientes en los períodos postvacunación, monitoreados para determinar temperatura y medir las reacciones en el sitio de administración u otras manifestaciones. En el caso de vacunas inactivadas o ADN, se recomienda que el monitoreo se realice durante 1 semana. Para vacunas vivas atenuadas por lo menos 2 semanas, pero es conveniente interrogar al paciente los 30 días siguientes a la vacunación, ya sea telefónicamente o por cuestionario. Las personas que ingresen al estudio, deberán ser voluntarios sanos, en edades que correspondan con las indicaciones del producto. El estudio permitirá determinar la tolerancia clínica, tiempo promedio de aparición y duración de todos los efectos secundarios observados.

Estudios de inmunogenicidad.

Su objetivo principal es la evaluación de la respuesta inmune desencadenada por la vacuna. Se deberá evaluar la respuesta inmune celular, humoral o ambas, dependiendo del tipo de vacuna en estudio. Entre las consideraciones que deben tomarse en cuenta para su realización están:

1. Los estudios deberán ser aleatorios, controlados y realizados en voluntarios sanos. Los no controlados, servirán como datos complementarios. Los estudios caso control, sólo son aceptables cuando se tomen todas las precauciones de diseño y conducción para minimizar errores.
2. La vacuna en estudio deberá ser la misma, que será colocada en el mercado y será evaluada frente a las existentes. En el caso de nuevas combinaciones, debe realizarse frente a los antígenos individuales.
3. La eficacia, deberá ser estudiada en grupos cuyas edades correspondan con las indicaciones del producto. En el caso de vacunas para adultos, como la vacuna antigripal, se hace necesario tomar en cuenta la diferencia inmunológica de los grupos de mayor edad, por lo cual se deben emplear por lo menos dos grupos con edades entre 18-60 años y mayores de 60, de manera independiente.
4. Criterios de exclusión: en general deberán excluirse los pacientes alérgicos a los componentes de la vacuna, mujeres embarazadas y sujetos con procesos febriles o episodios infecciosos.
5. Para el momento del inicio del estudio, deberá tomarse al menos 10 ml de sangre del paciente, para titulación de anticuerpos o realizar la prueba de hipersensibilidad retardada según el caso, como determinación del estatus inmunológico inicial, e inmediatamente proceder a la vacunación en el brazo contrario al de la extracción de sangre. De acuerdo con la curva de respuesta inmunológica para el antígeno, se realiza una nueva determinación de anticuerpos o respuesta celular, en el punto máximo de la misma, la cual varía según el caso entre 15 días y 1 mes. Estos estudios deberán permitir el establecimiento de los períodos de refuerzo requeridos.
6. En el caso de aparecer infecciones respiratorias o de otro tipo, que pudieran tener relación con el agente vacunal, deberán tomarse muestras de los exudados a fin de determinar el agente causal.
7. Deberá comprobarse una significativa seroconversión, considerando la diferencia entre los títulos iniciales y final, determinar el porcentaje de individuos que presenten seroconversión y la media geométrica de los títulos. Es importante establecer en la hipótesis del protocolo, el nivel de diferencia a evaluar, la cual debe ser considerada para el cálculo del tamaño de la muestra. Además, es conveniente evaluar la relación entre el nivel de inmunogenicidad y la protección obtenida frente al germen.
8. En el caso de vacunas conocidas o cuando se efectúen cambios en el proceso de producción, al menos un lote deberá ser evaluado clínicamente. Si se trata de productos no aprobados, deberá evaluarse por lo menos tres lotes consecutivos.
9. En lo referente al grado de respuesta, en el caso de vacunas como la antigripal, existen exigencias internacionales. En individuos entre 18 y 60 años se estima que la seroconversión debe ser mayor del 40%, el incremento de la media geométrica de los títulos mayor a 2,5 y la proporción de

individuos con títulos mayores o iguales a 40, mayor de 70%. En cambio en pacientes mayores de 60 años, el porcentaje de seroconversión debe ser mayor del 30%, el incremento de la media geométrica mayor de 2 y más del 60% deben presentar título mayor o igual a 40. Así los requerimientos pueden variar dependiendo del tipo de vacuna y población en estudio.

Estudios de eficacia.

Son estudios prospectivos aleatorios controlados, que se realizan para demostrar la reducción en la incidencia de la enfermedad como medida de la eficacia de la vacuna empleada. En la hipótesis a evaluar, deberá establecerse un margen de reducción de la incidencia, a fin de que marque el punto final del estudio.

Para la aprobación de una vacuna, los estudios de inmunogenicidad desarrollados en un número importante de individuos, en los que se demuestren títulos de anticuerpos conocidos como protectores, podrán ser suficientes, en ausencia de estudios de eficacia. En el caso de vacunas combinadas, los estudios de eficacia individuales, deben estar acompañados de los de inmunogenicidad, en los que se demuestre la respuesta a cada antígeno, a fin de determinar la eficacia de la combinación.

Cuando se trate de vacunas combinadas compuestas por múltiples serotipos de un agente etiológico deberán demostrar la eficacia para cada serotipo, basados en los datos epidemiológicos de la incidencia de la enfermedad para cada serotipo lo cual puede ser difícil y en este caso se aceptan los estudios de inmunogenicidad.

Parámetros estadísticos.

Los pacientes deberán ser asignados empleando un método de aleatorización por ejemplo asignación de números por computadora. La asignación de sujetos por edad o por la fecha de llegada al estudio clínico no son convenientes, porque introducen sesgo al estudio.

La estratificación es recomendada como método de aleatorización cuando se requiere garantizar un criterio de inclusión. En el protocolo deberán especificarse los métodos estadísticos a utilizar en el análisis de los resultados. La hipótesis nula y alternativa deberán ser probadas, así como también la asociación al nivel alfa. En los estudios clínicos trata de probarse generalmente, la equivalencia entre

dos tipos de vacunas o de una nueva combinación frente a los antígenos independientes. Sin embargo, puede ser más conveniente los estudios que busquen determinar la superioridad de las vacunas, aun cuando no es requerido para su aprobación sanitaria.

Cuando se prueba la hipótesis de equivalencia o similitud, son muy usados los intervalos de confianza y las pruebas de una vía. Cuando se quiere demostrar la superioridad deberán utilizarse estudios para detectar las diferencias, en pruebas de dos vías como hipótesis alternativa.

Los intervalos de confianza deberán ser consistentes con el nivel alfa especificado en el protocolo del estudio. Por ejemplo, un ensayo de dos vías al 90% de intervalo de confianza deberá corresponder con un nivel de 0,05. Mientras que un intervalo de confianza del 95%, podría corresponderse con una prueba de una vía, al 0,025 de nivel alfa.

PAPEL DEL PROFESIONAL DE SALUD EN EL CUMPLIMIENTO DE LA VIGILANCIA SANITARIA.

Es fundamental para la vigilancia sanitaria de los medicamentos y especialmente, de los productos biológicos, el papel del profesional de la salud, como garante de la calidad y confiabilidad de los productos que dispensa, administra o utiliza para la prevención o el tratamiento de enfermedades en la población en general.

Es necesario concientizar al público en general y en especial a los profesionales involucrados, especialistas o no en el área, que el cumplimiento de las normas no depende exclusivamente de las autoridades sanitarias, sino de todos los que de una u otra manera participan en el sistema. Para ello es necesario en primer lugar, la divulgación de los requisitos sanitarios y sus objetivos, y por otra parte, el compromiso de contribuir en su cumplimiento, como el único mecanismo disponible para asegurar la calidad de los productos comercializados en el país.

La omisión en el cumplimiento de los requisitos exigidos, sólo contribuye a la utilización en nuestro país de productos que pudieran no haber cumplido con todos los requisitos de calidad, no disponer de los correspondientes certificados, lo cual pone en duda su calidad y compromete a las personas que permiten la compra y utilización de productos bajo esas condiciones.

Los productos biológicos a ser empleados en el país, deben haber cumplido en primer lugar la etapa de registro sanitario, y luego cada lote adquirido debe ser sido liberado por la autoridad nacional

regulatoria, como el único sistema de garantía de calidad y apoyo al equipo de profesionales de la salud, ante posibles accidentes o problemas presentados con la utilización de un producto en particular.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization, 1989.
2. World Health Organization, Technical Report Series, N°786, 1989.
3. World Health Organization, BLG/EPI/89.1, 1989
4. World Health Organization, Technical Report Series, N°800, 1990.
5. World Health Organization, Draft: Points to consider for the evaluation of combination vaccines: production, testing and clinical study, 1995.
6. World Health Organization, Drug Information, vol. 13, N° 4, 1999.
7. Food and Drug Administration, Docket N°91N-0450, 1995.
8. Food and Drug Administration, Docket N°98D-0021, 1998.
9. Food and Drug Administration, Docket N°95N-0200, 1998.
10. Food and Drug Administration, Docket N°98D-0021, 1998.
11. European Agency for Evaluation of Medicinal Products, Biotechnology Products, CPMP/BWP/1113/98, 1998.
12. European Agency for Evaluation of Medicinal Products, Biotechnology and Biological Products, CPMP/BWP/328/99.