ISSN 0025-7680

MEDICINA (Buenos Aires) 2003; 63: 761-762

ProducciÛn de vacunas en la Argentina: una decisiÛn impostergable

Los firmantes de esta carta[1] analizan y toman posición en un asunto fundamental de la salud pública, cual es la vacunación infantil, y adoptan como caso testigo la vacuna BCG, una de las 10 vacunas del Calendario Nacional de Vacunación, que de acuerdo a las Normas Nacionales de Vacunación, desde 1997, es de aplicación obligatoria al recién nacido antes del egreso de la maternidad[2].

Se ha observado gran variación en la protección conferida por esta vacuna, según la región, la población, y el momento de vacunación, entre otros factores. En nuestro país se demostró, en un estudio de casos y controles en menores de 6 años, una protección del 100% contra la meningitis tuberculosa (TBC), 88% contra la TBC miliar, y una media global de protección de 73%[3]. Se puede afirmar, entonces, que BCG protege contra las formas primarias de la TBC, de diseminación hematógena, en la primera infancia.

Como se señala en esta carta, el Laboratorio Central de Salud Pública de la Provincia de Buenos Aires (LCSP) produce vacuna BCG desde hace más de 30 años. Esta vacuna ha recibido control de calidad internacional periódicamente, a través de OPS/ OMS (en CEPANZO, luego INPPAZ, Buenos Aires) durante las dos últimas décadas del siglo XX. En base a su calidad continuada, OPS (proyecto SEREVA), le solicitó en 1996 preparar un lote de referencia (*Working Reference*) para América Latina, lo cual fue cumplido por el LCSP. El control de calidad externo nacional de BCG ha estado, desde inicios de la década de los 90, a cargo del Laboratorio Nacional de Control (ANLIS C. Malbrán).

El impacto de la vacunación BCG se mide por la incidencia de meningitis TBC en menores de 5 años y su tendencia. En Argentina, entre los años 1980 y 2000, la pendiente de disminución de la TBC pulmonar del adulto fue significativamente menor que la de la meningitis TBC en menores de 5 años, esta última con una marcada tendencia a la desaparición, que dependerá en gran parte de la calidad y continuidad de la vacunación al recién nacido[4].

La OMS mantiene criterios rigurosos para asegurar la calidad de esta vacuna en el mundo. En 1974 recomendó que todos los países productores o importadores de BCG liofilizada, usaran el sistema de control de calidad internacional (el que como se señaló más arriba, ha sido utilizado por nuestro país), hasta que se estableciera un control nacional competente. El sistema se basa en mantener el número de productores de BCG en un mínimo, con un control completo de calidad, que verifique la uniformidad de los lotes dentro de márgenes estrechos de variación en el número de bacilos viables por ml, porcentaje de bacilos no viables (que no contribuyen en la capacidad vacunal) y lesión post-vacunal en cobayos, entre otras pruebas. Existen Normas Internacionales para la Vacuna BCG Liofilizada, que incluyen el empleo del sistema de lote semilla, con un número limitado de pasajes, a fin de mantener las características de la cepa y protegerla de la contaminación. No olvidemos que BCG es una mutante dentro del Complejo *Mycobacterium tuberculosis*, con parientes cercanos de alta virulencia, contra los que su acción está dirigida[5].

BCG es una vacuna antigua, y los firmantes de la carta que aquí comentamos se refieren muy lógicamente a la necesidad de mejoras tecnológicas.

En los últimos 10 años se han propuesto cientos de posibles candidatos a nuevas vacunas antituberculosas: proteínas y péptidos con adyuvantes, compuestos de ADN, otras cepas o especies micobacterianas atenuadas, vacunas auxotróficas, vectores que expresan genes que codifican para ciertos antígenos dominantes de las micobacterias, entre otros. También se han probado diferentes vías de vacunación, el BCG-recombinantes han sido ensayados como *carriers* para otras vacunas. Las vacunas antituberculosas experimentales propuestas se han probado en modelos animales, donde sólo unas pocas confirieron protección comparable a BCG. Actualmente, aquellas consideradas más prometedoras, comienzan a ser evaluadas en estudios fase I en humanos. Estos estudios son muy prolongados, aun en regiones de altísima incidencia[6].

Sólo otra vacuna que demuestre ser más efectiva, y tan económica y segura como el BCG, podría reemplazarla. Ella seguramente será el producto de las investigaciones internacionales en curso. Sin embargo, es probable que aún debamos emplear BCG durante 10 o más años. El proyecto internacional de vacunas lleva más de 10 años, y los resultados son sólo incipientes[6].

Por todo esto la vacuna BCG debe continuar aplicándose al recién nacido con amplia cobertura (meta: 100%), y con garantía de calidad. Si esa vacuna es producida en Argentina, cumpliendo con condiciones de calidad continuada, tanto mejor. Pero sería peligroso discontinuar la importación de productores garantizados bajo el sistema de UNICEF-OMS, que actualmente se sigue, antes que el reemplazo estuviera totalmente asegurado. El pre-

cio podría ser la caída de la cobertura, y de la protección, y su resultado un aumento de las formas primarias de la TBC en el país.

Se debe asegurar la producción nacional y el control de calidad externo independiente, fortaleciendo los laboratorios que han acumulado experiencia y conocimiento, cada uno en su área: LCSP en la producción, y Laboratorio de Control Nacional, ANLIS C. Malbrán, en el aseguramiento de la calidad mediante el control externo, para poder cubrir las necesidades de vacunación del país, y aun para poder figurar entre los exportadores de vacuna, con garantía de OMS. En América Latina los productores más importantes de BCG liofilizada, aparte de Argentina, son Brasil y México. En estos países, el Estado o Fundaciones privadas ha asumido la producción y el control.

La carta de Airaldi y co-firmantes también se refiere al PPD (derivado proteínico purificado de *M. tuberculosis*), que es un reactivo empleado para detectar infección TBC, compuesto por proteínas precipitadas del filtrado de cultivos de *M. tuberculosis* (cepas virulentas), previamente muertos por autoclavado. Las novedades, desde que Robert Koch preparó la primera tuberculina, se deben a Florence Seibert, que precipitó las proteínas en lugar de concentrarlas por calor, y liofilizó el producto (PPD-S) [7] a principios de la década de los 40, y a M. Magnusson y col., que en 1958 prepararon un gran lote de PPD, con cepas *M. tuberculosis* de su país, Dinamarca, denominado PPD RT23, adoptado por OMS como lote de referencia. Existen Normas Internacionales para producción y control de PPD, en donde los requerimientos principales son: actividad biológica equivalente al PPD de referencia, y esterilidad. Teniendo en cuenta ciertas dificultades para obtener el PPD RT23, para pruebas intradér-micas, en 1994 se preparó en Argentina, siguiendo procedimientos estándar[8], un lote denominado 1-94 (LCSP, ANLIS C. Malbrán, INPPAZ/ OPS), con potencia biológica determinada frente al PPD de referencia internacional. Este lote ha estado en uso en el país desde entonces. Los autores de la carta informan que las primeras dos instituciones arriba mencionadas prepararán un nuevo lote concentrado de PPD. Esto cubrirá una necesidad de salud pública y evitará una dependencia de la provisión externa de un reactivo para cuya producción y control existe capacidad en nuestro país. También, con buena calidad comprobada y stock suficiente, el PPD se podría exportar a otros países de América Latina.

Estos insumos, si bien no son significativos desde el punto de vista económico, al igual que los medicamentos antituberculosos son estratégicos para los programas de salud pública, dirigidos al control de la TBC.

Isabel N. de Kantor

e-mail: ikantorp@overnet.com.ar

1. Airaldi MG, Alonso Romanowski S, Ambrosio A, et al. Producción de vacunas en la Argentina: una decisión impostergable. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 457-8.
2. Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Programas de Salud, Dirección de Epidemiología. Normas Nacionales de Vacunación, Buenos Aires, 1997.
3. Miceli INP, de Kantor IN, Colaiácovo D, et al. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case-control method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epid* 1988,17: 629-34.
4. Miceli INP, Sequeira MD, de Kantor IN. La tuberculosis infantil y su diagnóstico en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 585-92.
5. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bul WHO* 1990;68:93-108.
6. McMurray DN. Recent progress in the development and testing of vaccines against human tuberculosis. *Int J Parasitol* 2003; 33: 547-54.
7. Villarino ME, Brennan MJ, Nolan CM, et al. Comparison testing of current (PPD-S1) and proposed (PPD-S2) Reference Tuberculin Standards. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1167-71.
8. OPS/OMS. Preparación y estandarización de Tuberculinas PPD. Nota Técnica N° 17 Rev. 1, CEPANZO (OPS/OMS), Buenos Aires, 1980.

- - - -

El derecho a la educación, dice Nadine Gordimer, es un derecho humano tan esencial como el derecho al aire y al agua. El mundo gasta anualmente 800 000 millones de dólares en armamento pero no puede reunir los 6 000 millones al año necesarios para dar escuela a todos los niños del mundo en el año 2010. "Tan sólo un uno por ciento de rebaja en gastos militares en el mundo sería suficiente para sentar frente a un pizarrón a todos los niños del mundo" (datos de UNESCO y Banco Mundial). Un avión de caza para una fuerza aérea latinoamericana cuesta tanto como ochenta millones de libros escolares.

La base de la desigualdad en América Latina es la exclusión del sistema educativo. La estabilidad política, los logros democráticos y el bienestar económico no se sostendrán sin un acceso creciente de la población a la educación.

Carlos Fuentes

En esto creo. Buenos Aires: Grupo Editorial Planeta SAIC/Seix Barral, 2002