

Lineamientos Técnicos para la Vacunación contra el Virus de la Influenza Pandémica, 2009

Anexo A.

Cronología de la producción de una vacuna contra la influenza

La producción de vacunas contra el virus de una influenza pandémica requiere la minuciosa coordinación de una serie de procesos complejos en los que intervienen los laboratorios de salud pública e incluyen a las autoridades reguladoras, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los productores de vacunas. El sistema internacional de vigilancia de la gripe suministra las cepas aisladas de los hisopados nasofaríngeos obtenidos en el terreno a los Centros Colaboradores de la OMS de Referencia e Investigación sobre la Gripe (actualmente ubicados en Atlanta, Londres, Melbourne y Tokio). El proceso de producción se resume a continuación:

Actividades en los Centros Colaboradores de la OMS

1. Preparación de la cepa de virus de referencia

En esos laboratorios se prepara la cepa de virus de referencia por un proceso denominado reagrupamiento genético mediante el cual los antígenos de superficie (HA/hemagglutinina y NA/neurominidasa, los componentes protectores de la vacuna) de la cepa pandémica aislada en el terreno se combinan con los componentes centrales de una cepa de vacuna convencional de laboratorio adaptada para su rendimiento óptimo en huevos de gallina, sustrato usado para producir la mayor parte de las vacunas contra la influenza en condiciones industriales. Las cepas de referencia también pueden ser producidas mediante genética inversa, una nueva técnica de biología molecular. **Este proceso requiere de 3 a 6 semanas.**

2. Comprobación/validación

Posteriormente a la preparación de la cepa de virus de referencia por parte de los Centros Colaboradores de la OMS, el virus candidato para la vacuna se somete a una serie de pruebas de identificación que incluyen el análisis de los antígenos de superficie específicos (HA y NA) del virus circulante. **Este proceso requiere tres semanas.**

3. Reactivos de referencia

Los Centros Colaboradores producen reactivos oficiales de referencia de la OMS, antígenos y antisueros específicos de la cepa vacunal seleccionada, que servirán para comprobar el contenido antigénico (potencia) y la capacidad inmunógena de las vacunas comerciales. Ello requiere la producción de la cepa viral de referencia, la purificación de los antígenos de superficie procedentes de esta cepa, la vacunación de animales, la elaboración y estandarización de sueros y la distribución de estos reactivos a los fabricantes. Este proceso se inicia tan pronto como se dispone de la cepa viral de referencia. **Requiere aproximadamente cuatro meses** y suele constituir un cuello de botella en el proceso global de fabricación de la vacuna.

Actividades en el ámbito de producción de la vacuna

1. Optimización de los procesos de fabricación y obtención de virus de siembra

A partir de la cepa de virus de referencia recibida de los Centros Colaboradores de la OMS, los fabricantes optimizan el proceso de producción para aumentar las características de crecimiento y el rendimiento con objeto de extender la cepa de virus de referencia a bancos cualificados de virus de siembra operativos que se utilizan para inocular los huevos e iniciar la fabricación de lotes de vacuna al por mayor. **Este proceso requiere aproximadamente tres semanas.**

2. Fabricación de vacunas al por mayor

La mayor parte de la producción de vacunas antigripales se lleva a cabo en huevos de gallinas embrionados (fertilizados). El virus de siembra operativo se inyecta en los huevos y éstos se incuban durante dos a tres días. La cepa de virus vacunal crece en el líquido alantóico (clara) del huevo con lo que se incrementa la cantidad de virus cosechados para la producción de vacunas. Se obtiene la cosecha de vacuna del huevo y se purifica para eliminar el material en exceso procedente de éste. El virus ya parcialmente purificado se inactiva químicamente para lograr su inocuidad y posteriormente se suele alterar o fragmentar mediante la mezcla con detergentes. Las proteínas restantes importantes para la vacuna se purifican de nuevo.

La producción de cada lote de antígeno requiere aproximadamente dos semanas y cada semana puede iniciarse la producción de un nuevo lote. El tamaño del lote depende de la capacidad y el rendimiento en cuanto a crecimiento de cada huevo.

Control de calidad

Sólo puede iniciarse una vez que los laboratorios de la OMS hayan proporcionado los reactivos de referencia. Se caracteriza la vacuna al por mayor utilizando los reactivos de referencia para conseguir que la concentración del antígeno de hemaglutinina sea la correcta. También se verifica la esterilidad del antígeno al por mayor. **Este proceso requiere dos semanas.**

Envasado y distribución de la vacuna

La vacuna al por mayor se diluye a la concentración deseada, se envasa en viales o jeringas, y se etiqueta de acuerdo con las especificaciones autorizadas para los fabricantes. Una muestra de los envases llenos se somete a pruebas de esterilidad, lo que requiere dos semanas. Además, se llevan a cabo otras pruebas para confirmar el contenido antigénico y la seguridad general mediante la inyección a animales. **Este proceso dura dos semanas.**

Estudios clínicos

En Europa Occidental, pero no en los Estados Unidos, se requieren ensayos clínicos que demuestren la seguridad y la capacidad inmunogénica de cada nueva formulación de vacuna antigripal. **Ello requiere al menos cuatro semanas.**

Actividades del organismo regulador

1. Aprobación reglamentaria

Antes de que la vacuna pueda ser administrada a las personas, se requiere la aprobación de las autoridades reguladoras locales. Si la vacuna se produce mediante los mismos procedimientos que la vacuna estacional convencional autorizada y en la misma planta de fabricación, este control puede efectuarse rápidamente (de uno a dos días).

Cronograma de producción de la vacuna de influenza

Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5
En los Laboratorios de Referencia					
Preparación de la cepa de referencia	→				
Comprobación y distribución a los productores	→	→			
Preparación de los reactivos de referencia		→	→	→	→
En los laboratorios Productores					
Optimización y establecimiento de un banco de virus de siembra operativo		→	→		
Inoculación en huevos e incubación		→	→	→	→
Cosecha y purificación		→	→	→	→
Caracterización y pruebas de esterilidad		→	→	→	→
Envasado, pruebas de inocuidad, distribución				→	→
Estudios clínicos (Europa)				→	→
En las ARN					
Control y distribución				→	→

