

# Los laboratorios públicos productores de vacunas: el nuevo paradigma

Akira Homma,<sup>1</sup> José Luis di Fabio<sup>1</sup> y Ciro de Quadros<sup>1</sup>

## RESUMEN

Los laboratorios públicos productores de vacunas de América Latina y el Caribe han contribuido en diferente grado al control y a la erradicación de las enfermedades prevenibles por vacunación y varios están produciendo las vacunas que se aplican rutinariamente en los programas nacionales de inmunización, como la vacuna antituberculosa (a base del bacilo de Calmette-Guérin, BCG), la vacuna contra difteria-tétanos-pertussis (DTP), el toxoide tetánico (TT), la vacuna antisarampionosa y la vacuna antipoliomielítica oral. Gracias a los adelantos científicos recientes, se prevé un aumento importante del número de vacunas seguras y eficaces que estarán disponibles en un futuro cercano para uso en los programas normales de vacunación. Sin embargo, los gastos asociados con el desarrollo de estas vacunas y con los derechos de propiedad intelectual que las protegen son cuantiosos. Además, pocos laboratorios en América Latina poseen la capacidad técnica para investigar y elaborar estas vacunas. Tales factores tendrán un impacto en la celeridad con que se incorporarán en los esquemas de vacunación de los países de la Región.

En la actualidad, los laboratorios públicos productores de vacunas de la Región no están capacitados para competir en este nuevo contexto y corren el riesgo de ser desplazados del mercado por completo. De ahí la necesidad de que cambien radicalmente su manejo gerencial y su capacidad científicotécnica, lo cual exige que los gobiernos se comprometan a mejorar y fortalecer aquellos aspectos políticos y financieros que garanticen la participación de los laboratorios nacionales en el suministro sostenible de vacunas a los programas de vacunación, así como en la investigación, desarrollo y producción de vacunas nuevas.

Desde comienzos de siglo diversos países de las Américas organizaron la fabricación de productos biológicos para uso humano en los laboratorios públicos, como actividad necesaria y de importancia estratégica para atender a la gran demanda de vacuna contra la viruela y de sueros hiperinmunes, antitóxicos y antiofídicos. En

décadas posteriores los laboratorios productores se involucraron en la producción de vacuna antituberculosa (a base del bacilo de Calmette-Guérin, BCG); vacunas contra la rabia, el cólera, la fiebre tifoidea, la fiebre amarilla; vacuna triple contra difteria-tétanos-pertussis (DTP); vacuna doble contra difteria-tétanos (DT); toxoide tetánico (TT) y otros productos inmunobiológicos. Se forjó así en algunos países una larga tradición de producción de vacunas que se enmarca en la historia de la salud pública.

Sin embargo, por motivos diversos que incluyen el lento desarrollo político, económico y social, muchos labo-

ratorios públicos no han avanzado en los aspectos de gerencia y tecnología y han permanecido en cierta forma al margen de los cambios extraordinarios que ocurrieron en el mundo. Por lo general, los laboratorios productores de vacunas tienen al gobierno como único cliente, y ello tiene ventajas e inconvenientes. Por un lado el mercado cautivo asegura la colocación de la producción; por otra parte, el laboratorio está sujeto a los sistemas de transferencia de recursos financieros del gobierno central, con sus reconocidas limitaciones e imprevistos. Como consecuencia de la falta de decisión política y de recursos, pocos laboratorios han moder-

<sup>1</sup> Organización Panamericana de la Salud, Programa Especial de Vacunas e Inmunización, Washington, DC, EUA. Toda correspondencia debe dirigirse a Ciro de Quadros a la siguiente dirección postal: Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third Street N.W., Washington, DC 20037, EUA.

nizado adecuadamente sus instalaciones o han estandarizado la aplicación de buenas prácticas de manufactura y sistemas de control de calidad.

La producción de vacunas de calidad cuestionable y la frecuente interrupción de la producción con fallas consiguientes en la programación y entrega han llevado a menudo a una merma de la confianza en el cliente principal, el gobierno. Paralelamente, los laboratorios privados han hecho grandes inversiones en plantas de producción, ampliando notablemente su capacidad de producción y mejorando su calidad, proceder que les permite ofrecer vacunas con garantía de buena calidad a un precio muy bajo. Actualmente existe gran disponibilidad de todas las vacunas utilizadas por los programas nacionales de inmunización en el mercado internacional (1). En las licitaciones internacionales del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y del Fondo Rotatorio para la compra de Vacunas de la OPS compiten numerosos productores privados, tales como las empresas Chiron/Biocrine de Italia, Behringwerk de Alemania, SmithKline/Beecham de Bélgica, Medeva de Inglaterra, Pasteur/Mérieux/Connaught de Francia-Canadá, CSL de Australia, Swiss Serum Institute de Suiza, Biken y Japan BCG de Japón, Serum Institute de la India y laboratorios estatales de Europa oriental, como el Instituto de Inmunología de Croacia y el Torlak de Yugoslavia.

Esta mayor oferta de vacunas en el mercado internacional ha llevado a que en las Américas muchos de los gobiernos de los países productores de vacunas hayan dejado de hacer las inversiones requeridas para modernizar las instalaciones, situación que se ha agravado en años recientes por la difícil coyuntura económica de los países y por las políticas de reducción del gasto público. Solo algunos países como Brasil, Cuba y México hicieron grandes inversiones en estos laboratorios, mostrando así el compromiso formal de sus gobiernos con las actividades de producción de vacunas.

Los laboratorios públicos productores de vacunas afrontan enormes tare-

as para asegurar su supervivencia. Actualmente la estructura organizativa del laboratorio público productor de vacunas está en conflicto con las demandas de autosostenibilidad, uniformidad en la calidad de los productos, competitividad de precios, responsabilidad en el cumplimiento de la entrega del producto y atención a la demanda de nuevas vacunas.

### **LA INMUNIZACIÓN COMO INSTRUMENTO DE POLÍTICA SOCIAL DE MÁXIMA RENTABILIDAD Y DE AVANCE DE LA EQUIDAD**

Entre las intervenciones de salud pública, los programas de inmunización son los de mayor rentabilidad sanitaria, es decir, los que logran mayores beneficios en función del costo incurrido (2). Los resultados concretos alcanzados durante los últimos años son los mejores indicadores de esta afirmación. La erradicación global de la viruela ha sido una de las conquistas más destacadas de la salud pública en este siglo. Asimismo, la erradicación de la poliomielitis del hemisferio occidental, lograda hace 7 años (3), la disminución de la incidencia de sarampión a las cifras más bajas de la historia (4) y el control de otras enfermedades contempladas en los programas nacionales de inmunización muestran claramente la efectividad de las vacunas. Los beneficios para la población de estas intervenciones son incalculables: por una parte se han evitado las muertes y el sufrimiento causados por las enfermedades; por otra, han disminuido considerablemente los costos generados por la discapacidad y la atención médica. Los programas de inmunización cada vez tienen mayor reconocimiento por su contribución a la equidad, ya que han mostrado que pueden llegar a los niños de todos los estratos sociales. La inmunización se ha transformado en un instrumento fundamental para la salud pública y tendrá una importancia aun mayor en el siglo XXI.

Las autoridades sanitarias nacionales de América Latina y el Caribe

enfrentan enormes tareas en este terreno. Tienen que mantener altas las coberturas con las vacunas que forman parte de los programas nacionales de inmunización y al mismo tiempo han de desarrollar estrategias que agilicen la incorporación a esos programas de nuevas vacunas importantes, ya disponibles en el mercado. Algunas de estas vacunas, como por ejemplo la triple viral (sarampión-parotiditis-rubéola) (5) y la antihepatitis B (6), han estado disponibles desde hace más de 15 años pero solo recientemente fueron introducidas en algunos programas de inmunización. El uso de otras vacunas registradas más recientemente autorizadas —por ejemplo, la conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b, la vacuna antivariola y la DTP combinada con otros antígenos— es incluso menos generalizado, debido a su alto costo y a la poca prioridad dada por los gobiernos a la prevención de estas enfermedades.

### **EL CONOCIMIENTO CIENTIFICOTÉCNICO APLICADO AL DESARROLLO DE VACUNAS**

Gracias al rápido desarrollo de las ciencias básicas y de la biotecnología en las últimas décadas, se han perfeccionado las vacunas conocidas, se han desarrollado nuevas vacunas y se han mejorado los procesos de producción y control de calidad (7–9). La mayoría de estas actividades se realizan en los países desarrollados en estrecha colaboración de los gobiernos con laboratorios privados. De hecho, el desarrollo final de la mayoría de las nuevas vacunas disponibles fue llevado a cabo por laboratorios privados, aunque las investigaciones básicas fueron desarrolladas en instituciones públicas de investigación. Por medio de esta interacción entre instituciones públicas y privadas, instituciones de investigación y desarrollo y laboratorios de producción, se ha logrado elaborar las nuevas vacunas que redundan en beneficio de la sociedad.

Se prevé que las vacunas nuevas serán más potentes y menos reactógenas, así como más complejas tecnoló-

gicamente. Estarán protegidas por diversos derechos de propiedad intelectual y por patentes, y pocos laboratorios tendrán el dominio de la tecnología necesaria para producirlas.

La incorporación de nuevas tecnologías, tanto para mejorar el rendimiento de la producción de las vacunas existentes como para producir nuevas vacunas, es y será fundamental para la supervivencia de cualquier laboratorio productor, privado o público. Pocos laboratorios públicos de la Región tienen organizadas las áreas de investigación y desarrollo tecnológico para posibilitar la incorporación de tecnología para la producción de nuevas vacunas. Los laboratorios públicos productores de vacunas tienen innumerables dificultades para desarrollar actividades de investigación y desarrollo tecnológico, dado que el desarrollo de una vacuna requiere la participación de equipos multidisciplinarios, exige un largo período de maduración, y siempre existen grandes riesgos de producir finalmente una vacuna poco eficaz (10). Por lo tanto, resulta esencial que los gobiernos de los países productores de vacuna tomen la decisión de apoyar estas actividades con recursos financieros adecuados.

Dado el gran impacto de los programas de inmunización en la prevención, el control y la erradicación de importantes enfermedades inmunoprevenibles aún presentes en América Latina y el Caribe, los países que disponen de laboratorios públicos productores de vacunas deben considerar la organización de un programa formal de desarrollo de vacunas como una de las prioridades gubernamentales. Un programa de este tipo debería contar con un presupuesto específico, una buena coordinación y la capacidad de movilizar la participación de otras instituciones de investigación y desarrollo en los niveles nacional e internacional. Asimismo, los laboratorios productores deben tener una función protagónica, ya que son los que poseen el conocimiento de los procesos productivos y de la escala de producción.

Como requisito básico, la selección de las vacunas en desarrollo debe

tener en cuenta la prioridad epidemiológica y la viabilidad científicotécnica. Los laboratorios públicos también deben incluir en su programación otros productos y vacunas de gran importancia para la salud pública pero que por su poco rendimiento económico no son desarrollados y producidos por los laboratorios privados. Los laboratorios públicos de las Américas deben considerar también el desarrollo de vacunas contra algunas enfermedades emergentes y reemergentes, entre ellas el cólera, el dengue, la fiebre amarilla, la fiebre hemorrágica y la influenza.

Las actividades del programa de desarrollo de vacunas permitirían fortalecer las estructuras científicas y tecnológicas existentes, crear nuevos grupos científicos y oportunidades para mantener en el país a profesionales muy calificados en diversas disciplinas, lo que se reflejará directa e indirectamente en el desarrollo de otros productos biotecnológicos. La demanda de insumos y servicios para apoyar estas actividades sustentará las actividades empresariales, con reflejos económicos de importancia directamente relacionados con el volumen de las actividades, tanto de producción como de desarrollo tecnológico. Por lo tanto, las autoridades de planeación económica y presupuestaria deberían interesarse en el desarrollo de estas actividades, considerándolas un elemento esencial en el plan estratégico de desarrollo biotecnológico del país.

Algunos países desarrollados tienen organizado el programa de desarrollo de vacunas. En los Estados Unidos, el Programa para el Desarrollo Acelerado de Vacunas tiene un presupuesto anual de unos US\$100 millones, excluidos los recursos para el desarrollo de vacunas contra el virus de la inmunodeficiencia humana.

Durante la Cumbre de las Naciones Unidas en Favor de la Infancia, celebrada en 1990, se creó la Iniciativa en pro de la Vacuna Infantil (11). Esta iniciativa partió del reconocimiento de la necesidad de una coalición mundial —de investigadores, instituciones de investigación, organismos financieros bilaterales y multilaterales, organiza-

ciones internacionales y organismos del sector público y del privado— capaz de acelerar el desarrollo y la aplicación de nuevas vacunas que puedan salvar la vida de millones de niños. La OMS reorganizó su estructura creando el Programa Mundial de Vacunas, que incorpora las actividades de operación de inmunización, investigación y desarrollo, producción y control de calidad de las vacunas. En las Américas, la OPS estableció el Programa Especial de Vacunas e Inmunización (SVI) con el mismo propósito.

## LA MUNDIALIZACIÓN DE LA ECONOMÍA Y LA NUEVA CONFORMACIÓN DE LOS LABORATORIOS PRIVADOS

El dominio de las tecnologías de producción, sobre todo de las nuevas tecnologías, es la estrategia principal de los laboratorios privados para establecer su liderazgo comercial. Para ampliar su dominio tecnológico, los grandes laboratorios privados han adquirido pequeños laboratorios de biotecnología que estaban desarrollando nuevas tecnologías de ADN recombinante, vacunas genéticas, adyuvantes y otras, y han ampliado su capacidad y competencia tecnológica.

La mundialización de la economía también ha introducido nuevas formas de negociación y mercadeo de vacunas por parte de los grandes laboratorios privados. La conquista de nuevos mercados es un proceso dinámico que incluye acuerdos de comercialización y mercadeo de productos y licencia para el uso de tecnologías. El interés por conseguir los beneficios máximos ha llevado a la fusión de algunos laboratorios importantes, con la consiguiente intensificación de la oligopolización del mercado. En vez de desarrollar nuevos productos y competir entre ellos, esta política permite a los laboratorios comercializar productos desarrollados por otros laboratorios, disminuyendo así los riesgos de invertir en el desarrollo de productos nuevos. Por otra parte, la economía de escala es un factor decisivo para obtener costos bajos de producción, dados los eleva-

dos costos fijos asociados con la producción de vacunas (12).

La tendencia a un claro dominio tecnológico por parte de los laboratorios privados tiene sus desventajas, ya que el criterio que estos utilizan para decidir el futuro de un nuevo producto es su rendimiento monetario. Así puede ocurrir que un producto patentado y de eficacia comprobada no se lance al mercado por cuestiones de estrategia comercial, lo que genera situaciones extremas en las cuales el interés comercial se contrapone al interés general de la sociedad (13). En otros casos el producto se lanza al mercado con un precio muy alto, lo que limita su utilización general. Esto ocurrió con algunas vacunas, como la antihepatitis B, la triple viral y la antirrábica de cultivo celular, que fueron desarrolladas hace más de 15 años sin que se hayan podido incorporar a los programas habituales de inmunización por su alto precio. Solamente en años recientes, con el aumento del número de productores, el precio internacional de estas vacunas ha disminuido a niveles que permiten incorporarlas en los programas.

Por todas estas razones y por consideraciones de salud pública nacional, regional e internacional, parece importante que existan laboratorios públicos productores de vacunas con la capacidad tecnológica para ofrecer alternativas diferentes de las que ofrecen los laboratorios privados, por medio de consorcios de producción con participación pública y privada.

## LABORATORIOS PÚBLICOS PRODUCTORES DE VACUNAS

A los laboratorios de propiedad pública corresponde más de 60% de la producción mundial de vacuna DTP (14), aunque hay dudas respecto de la calidad de la vacuna producida en ellos (15).

Los países latinoamericanos albergan una gama importante de tecnologías para producir vacunas. Brasil, Cuba y México han hecho inversiones muy importantes en instalaciones y han ampliado su capacidad de producción. Los centros productores son

muy modernos y están preparados para cumplir con las normas internacionales de buenas prácticas de manufactura (16). La mayoría de estos centros han establecido programas de control de calidad y realizan trabajos de validación. Asimismo, en estos países, pese a sus diferentes grados de desarrollo científico y tecnológico, existen autoridades nacionales de control y laboratorios nacionales para el control de la calidad (17).

Sin embargo, estos laboratorios públicos todavía necesitan fortalecer áreas tan importantes como la gestión administrativa y la gestión tecnológica. También deben alcanzar actividades autosostenibles (18–20).

A continuación se analiza la situación de los laboratorios públicos productores de vacunas en varios países de la Región.

En la Argentina tres instituciones públicas diferentes están involucradas en la producción de vacunas. El Instituto Malbrán produce TT y vacuna DTP en cantidades limitadas dentro de ciertas áreas adaptadas para este fin pero no necesariamente adecuadas. El Laboratorio de La Plata produce vacunas bacterianas como BCG y DTP y se encuentra en condiciones similares al Instituto Malbrán. El Instituto de Enfermedades Virales Humanas “Julio Maiztegui”, en Pergamino, tiene casi listo el laboratorio para la producción de vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina, que podrá ser utilizado para producir otras vacunas antivirales.

En el marco del Programa Nacional de Autosuficiencia de Productos Inmunobiológicos del Ministerio de Salud, el Brasil hizo inversiones de unos US\$120 millones en los últimos 10 años, sobre todo en tres centros, el Instituto Butantán de São Paulo, el laboratorio Bio-Manguinhos, en Rio de Janeiro, y el Instituto de Tecnología de Paraná, en Curitiba. Estos tres laboratorios tienen gran experiencia en la producción industrial de vacunas antibacterianas y antivirales. Tienen también la tecnología de producción de polisacáridos capsulares bacterianos, que son componentes importantes de varias vacunas bacterianas. Producen

un toxoide tetánico muy purificado que puede utilizarse como proteína para la conjugación química con los polisacáridos y en nuevas combinaciones de vacunas bacterianas.

La experiencia que estos laboratorios brasileños tienen en la producción industrial de vacunas víricas —antirrábica, antisarampionosa y anti amarílica— posibilitaría desarrollar rápidamente la producción de otras vacunas antivirales, como la triple viral.

Para superar las graves dificultades administrativas, financieras y económicas durante un período de gran inflación y los problemas de la burocracia oriundos del sistema administrativo público al cual se subordina, el Instituto Butantán creó en 1989 la Fundación Butantán, entidad privada sin fines de lucro. Con el apoyo de la fundación y bajo su continua dirección, que confirió prioridad a las actividades tecnológicas, el Instituto Butantán consiguió llevar a cabo sus proyectos en los plazos adecuados. Hoy tiene en operación sus nuevos laboratorios de producción de vacuna DTP y recientemente inauguró el laboratorio de producción de vacuna antihepatitis B. Su centro de biotecnología está trabajando actualmente en el perfeccionamiento y desarrollo de varias vacunas nuevas.

Entre las tareas que se plantean al instituto en el futuro se destacan el perfeccionamiento de la gestión administrativa y tecnológica, el mantenimiento prioritario de las actividades de desarrollo tecnológico, el logro de una producción regularizada, la reducción de costos para hacer frente a la competencia y la definición de prioridades institucionales.

Además de las importantes inversiones públicas en los tres laboratorios citados, se han construido en el Brasil nuevos laboratorios con infraestructura de planta industrial, pero todavía están en la fase final de la instalación de equipo y el inicio del proceso de validación. Hay un importante retraso en el cronograma de ejecución de los proyectos. Entre las causas de este retraso pueden mencionarse, sin orden de importancia, la falta de una

clara decisión política institucional que defina como prioritaria la ejecución de estas actividades; la carencia de personal especializado en gestión administrativa, tecnológica y económica; la falta de continuidad de la dirección administrativa por cambios de prioridades; la legislación y reglamentos del cuerpo de funcionarios de la administración pública, que inhiben y restringen la posibilidad de acciones más ágiles; el retraso en las transferencias de recursos del Ministerio de Salud, por la falta de recursos disponibles y la política de control de la inflación del gobierno central; la escasez de mecanismos de seguimiento continuo y evaluación de los resultados; y una política inadecuada de recursos humanos con sueldos profesionales muy bajos, falta de mecanismos de contratación y despido, y supervisión ineficiente, con remuneración igual para los funcionarios que cumplen y los que no cumplen con sus trabajos. En una de las instituciones el director y los miembros del consejo consultivo son electos, lo que favorece que se tomen decisiones corporativas en vez de técnicas.

En Colombia se creó en 1997 una subdirección industrial directamente subordinada al Director General del Instituto Nacional de Salud y se fortaleció el área de producción de vacunas con la contratación de nuevos profesionales. Se adquirieron equipos modernos para liofilizar la vacuna BCG. Sin embargo, la inversión más importante fue en la modernización del laboratorio de producción de la vacuna contra la fiebre amarilla, proyecto que debe completarse para que se pueda reintroducir esta vacuna en el mercado internacional.

El Instituto de Salud Pública de Chile desarrolló la tecnología para producir la vacuna antirrábica a base de cerebro de ratón recién nacido (Fuenzalida y Palacios) y el laboratorio donde se produce esta vacuna sigue siendo uno de los mejores de la Región. Por otra parte, las instalaciones de laboratorio y los equipos para la producción de la vacuna DTP existentes en este país deben modernizarse si se han de ajustar a las buenas prácticas

de manufactura, lo cual exigirá una inversión muy grande.

En los últimos años, Cuba ha hecho una gran inversión en la modernización y, sobre todo, en la construcción de laboratorios destinados a la investigación, al desarrollo tecnológico y a la fabricación de productos inmunobiológicos importantes para la salud pública. Aunque no es posible trasladar directamente esta experiencia, la estrategia que Cuba ha utilizado para el desarrollo de los insumos para programas de salud pública merece destacarse especialmente por sus resultados muy favorables. En los inicios de los años ochenta Cuba definió la biotecnología como una de las áreas prioritarias para el desarrollo económico y social del país. El gobierno prestó su apoyo total a esta área, incluso durante la grave crisis económica de comienzos de los años noventa.

Cuba construyó varios institutos y laboratorios de investigación y desarrollo tecnológico y de fabricación de productos biológicos. Entre estas instituciones pueden mencionarse el Centro Nacional de Investigaciones Científicas, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, el Instituto Finlay de Sueros y Vacunas, el Centro Nacional de Biopreparados, el Centro de Inmunoensayo, el Centro de Inmunología Molecular y el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, además del Centro de Preparación de Animales de Laboratorio, cuya producción es fundamental para fabricar productos inmunobiológicos y realizar actividades de control de calidad. Se estima que en los últimos 10 años, el total de las inversiones hechas por Cuba en estas instituciones sobrepasa los US\$2 000 millones.

Los institutos cubanos poseen actualmente la tecnología para la producción industrial de vacunas que tienen como base el polisacárido capsular bacteriano, por ejemplo, las vacunas contra meningococo, neumococo, fiebre tifoidea, *H. influenzae* tipo b y otras bacterias. También se ha desarrollado una masa crítica importante de recursos humanos especializados en la tecnología de ADN recombinante que ha permitido la clonación, expresión y

producción mediante esta técnica de diversos antígenos, por ejemplo, la vacuna antihepatitis B. Todas las vacunas desarrolladas en Cuba se utilizan prioritariamente en los programas nacionales de inmunización y se venden también en el exterior. En los últimos años, los institutos cubanos han buscado la autosostenibilidad económica y tienen programas muy intensos para el mercadeo de sus productos en el exterior.

Sin embargo, la diseminación de los datos científicos resultantes de la investigación y el desarrollo tecnológico de Cuba es todavía limitada y son escasas las publicaciones de investigadores cubanos en revistas internacionales. Las publicaciones en revistas internacionales sometidas a arbitraje científico facilitarían el reconocimiento en otros países y el proceso de legitimación de los hallazgos.

El próximo paso de la estrategia cubana debe ser la búsqueda de alianzas y asociados tecnológicos para poder introducir sus productos de una manera más rápida y competitiva en el mercado mundial.

En el Ecuador la producción de vacunas está radicada en el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical Izquieta Pérez, de Guayaquil. Se necesitan inversiones sustantivas para modernizar las instalaciones y la infraestructura y para que se ajusten a las buenas prácticas de manufactura.

México es el único país latinoamericano que opera el ciclo completo de producción de todas las vacunas utilizadas en el Programa Nacional de Inmunización (antipoliomielítica oral, antisarampión, DTP, DT, TT y BCG) por medio de la Gerencia General de Biológicos y Reactivos (GGBR).

El Instituto Nacional de Higiene de la GGBR inició hace 6 años un plan de desarrollo institucional que, cuando se finalice, dotará al instituto de instalaciones y equipo modernos y de la capacidad instalada para una mayor producción. Desde 1997 operan el nuevo laboratorio de formulación y llenado aséptico de la vacuna DTP y sus componentes y las nuevas instalaciones modernizadas del laboratorio de fermentación de *Bordetella pertussis*

y *Corynebacterium diphtheriae*. El laboratorio de purificación de toxoide diftérico está en la fase final de adecuación y ya empezó la modernización del laboratorio de producción de toxoide tetánico, así como la construcción de la planta de producción de vacuna contra *H. influenzae* tipo b.

La GGBR ha planeado la modernización de las instalaciones de producción de vacunas antiviricas en el Instituto Nacional de Virología, para poder cumplir con las buenas prácticas de manufactura. Un plan semejante al del Instituto Nacional de Higiene solo aguarda la concreción de su financiamiento para poder llevarse a cabo.

Sin embargo, la GGBR se atrasó mucho en la ejecución de los proyectos de construcción y modernización física de las edificaciones e infraestructura, debido a la difícil coyuntura económica del país, que ocasionó retrasos en la transferencia de fondos para llevar a cabo los proyectos.

Con el fin de conferir flexibilidad a los procedimientos administrativos, buscar formas alternativas de autosostenibilidad y facilitar la búsqueda de alianzas tecnológicas y asociaciones con laboratorios privados y públicos, el gobierno mexicano decidió recientemente transformar la GGBR en una entidad mixta, con 51% de capital público y 49% de capital privado. El éxito de la GGBR ciertamente dependerá del perfeccionamiento de la gestión administrativa, tecnológica y económica, que debe haber sido la motivación principal para establecer la GGBR como entidad de economía mixta.

En Venezuela los laboratorios de producción de vacunas están localizados en el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Hay laboratorios de producción de DTP y vacuna antirrábica en cultivo celular. Se ha planeado la modernización de un área para formulación de vacunas y para el llenado aséptico de viales. Para que todas las actividades de producción cumplieran plenamente con las buenas prácticas de manufactura, podría ser necesario un nuevo edificio y, por tanto, una inversión importante, ya que el edifi-

cio donde están los laboratorios de producción es patrimonio histórico y por lo tanto su arquitectura no puede modificarse.

Cuando estos laboratorios públicos, especialmente los de Brasil, Cuba y México, alcancen plena capacidad productiva, podrán desarrollar programas de cooperación técnica o consorcios en los que se intercambien concentrados de vacunas y productos finales, para potenciar la capacidad de producción y ampliar el número de vacunas producidas.

En la reunión regional de productores de vacunas organizada por la OPS con apoyo de la Iniciativa en pro de la Vacuna Infantil (21, 22), que tuvo lugar en septiembre de 1993, se pudo comprobar que varios países tienen planes o están ejecutando proyectos de modernización, construcción y expansión de sus laboratorios y que el potencial de producción regional de vacuna DTP podría exceder las necesidades de la Región. De hecho, si se cuenta la capacidad para producir vacunas DTP, DT y TT en los laboratorios de Brasil, Cuba y México, se supera ampliamente la demanda regional. Sería entonces importante desarrollar una estrategia regional de cooperación técnica y comercial entre estos países, de forma que se pudieran potenciar las capacidades tecnológicas existentes y se posibilitara la producción de otras vacunas. También sería importante organizar proyectos multiinstitucionales que incluyan los grupos de investigación existentes en la Región, lo que permitiría organizar un programa regional de desarrollo de vacunas, reduciendo el período de generación de una nueva vacuna y los costos de inversión.

Es importante resaltar que para decidir sobre las inversiones de modernización o construcción de nuevos laboratorios son fundamentales los estudios de viabilidad económica y tecnológica de los proyectos. La situación actual de gran disponibilidad internacional de vacunas básicas, de alta calidad y bajo precio, en un mercado muy competitivo, no permite adoptar ningún compromiso sin un

margen de seguridad que solo puede obtenerse tras estudios de viabilidad económica y tecnológica.

## EL NUEVO PARADIGMA DEL LABORATORIO PÚBLICO PRODUCTOR DE VACUNAS

En este ambiente de transformación dinámica generada por la mundialización de la economía, el desarrollo científico y técnico y el avance de los laboratorios privados, se hace necesario que el laboratorio público productor de vacunas redefina su función y reoriente sus actividades. La justificación del laboratorio público productor de vacunas básicas solamente por cuestiones estratégicas ya no es válida, puesto que en el mercado internacional pueden adquirirse las vacunas DTP, DT, TT, antisarampionosa, antipoliomielítica oral y BCG de alta calidad a precios muy competitivos —a menudo menores de los que ofrecen los laboratorios públicos—, conforme muestra la lista de precios del Fondo Rotatorio de la OPS (cuadro 1). Los laboratorios públicos tienen pues que buscar un nuevo paradigma que justifique su existencia. La única posibilidad es el rescate de su función social y pública. A continuación se bosquejan algunas ideas —referentes a la decisión política, la introducción y desarrollo de nuevas vacunas y la gestión institucional de los laboratorios— que parecen importantes para que el laboratorio público pueda tener una posición protagonista.

## DECISIÓN POLÍTICA

La decisión política de apoyar las actividades de desarrollo y producción de vacunas debe traducirse en la asignación de presupuestos específicos para las iniciativas de desarrollo tecnológico de vacunas e inversiones en la modernización de los laboratorios y equipos. Además, la decisión política debe acompañarse de elementos legales para proveer mecanismos de gestión administrativa, tecnológica

**CUADRO 1. Precios de vacunas suministradas por la OPS del 1 de enero al 31 de diciembre de 1997**

Vacuna	Dosis por vial	Precio por dosis (en centavos de US\$)
Bacilo de Calmette–Guérin	10	10,22
	20	5,50
Difteria-tétanos-pertussis	10	7,00
	20	5,50
Difteria-tétanos (para adultos)	10	5,50
	20	4,50
Difteria-tétanos (pediátrica)	10	6,00
	20	4,50
Sarampión (Edmonston)	1	62,00
	10	10,88
Sarampión-parotiditis-rubéola	1	62,00
	10	54,00
Poliomielitis (vial de cristal)	10	6,80
	20	6,15
Poliomielitis (dosificador de plástico)	10	7,02
	20	6,15
	25	6,80
Toxoide tetánico	10	4,00
	20	2,90

y económica compatibles con las actividades de producción de vacunas.

## INTRODUCCIÓN DE NUEVAS VACUNAS

Existe toda una variedad de nuevas vacunas licenciadas y disponibles en el mercado internacional que no están incorporadas a los programas nacionales de inmunización por su alto costo y por la baja prioridad asignada por los gobiernos a los programas de prevención. La vacuna triple viral y la anti-hepatitis B solo se han incluido en programas de inmunización de contados países. Son todavía menos los que usan la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b (Hib). Estas vacunas, especialmente la Hib, son mucho más caras que las vacunas clásicas incluidas en los programas nacionales.

El costo total de las vacunas incluidas en el esquema básico de inmunización (DTP, antipoliomielítica oral, BCG y antisarampionosa) no llega a

US\$ 100. La vacuna antihepatitis B varía entre US\$ 1,00 y 7,00 por dosis y la Hib varía entre US\$ 3,00 y 6,00 por dosis, dependiendo del volumen de compra. Para una inmunización completa con estas dos vacunas se necesitan tres inyecciones. Solamente el costo de adquisición de estas dos vacunas puede ser más de 10 veces el monto utilizado actualmente por los programas nacionales de inmunización. Con la incorporación de la vacuna combinada DTP + Hib y otras vacunas que están en su fase final de desarrollo —como la vacuna conjugada antimeningococo serogrupos A y C, la vacuna antimeningococo serogrupo B, la antineumococo (con 9 a 11 serotipos) y la vacuna combinada DTP-neumococo—, el volumen del mercado potencial de América Latina y el Caribe puede superar fácilmente los US\$ 1 000 millones, estimados según precios actuales.

La gestión tecnológica que permitiría desempeñar a los laboratorios públicos productores una función

protagonista a menudo se realiza de forma poco continua y poco planificada, principalmente debido a la carencia de personal especializado. Es necesario aprovechar las nuevas tecnologías e incorporarlas a la producción de nuevas vacunas, a un costo menor que los del mercado, de forma que se facilite su introducción en los programas nacionales de inmunización.

Entre las tareas principales de los laboratorios públicos figura el evitar que transcurran otros 15 años para que se lleguen a introducir en los programas generales de vacunación vacunas como la Hib, la triple viral y la anti-hepatitis B.

## DESARROLLO DE NUEVAS VACUNAS

Muchas otras vacunas están en fase de investigación básica (cuadro 2), bastantes se encuentran en la fase final de evaluación de su eficacia, y otras se han registrado recientemente para uso general (cuadro 3). La investigación de estas nuevas vacunas ha sido financiada por fondos públicos o por inversiones de los laboratorios privados de países avanzados. Estas nuevas vacunas serán más potentes y producirán menos reacciones adversas. La tecnología es más compleja y en general está protegida por patentes y derechos de propiedad intelectual. Es de esperar que el precio también sea mucho más alto que el de las vacunas actuales. Diversas enfermedades potencialmente erradicables (cuadro 4) constituyen un campo abierto para la investigación y el desarrollo de vacunas.

Por todo ello es muy importante que los laboratorios productores fortalezcan su proyección tecnológica de tal forma que puedan participar activamente en este proceso. Por razones de tiempo y limitaciones de recursos humanos y financieros, se debe buscar una estrategia que facilite la inclusión de otros grupos de investigación en el proceso de desarrollo tecnológico, de forma que se potencien los resultados. El espíritu de superación científicotécnica es fundamental para permitir al

**CUADRO 2. Vacunas en desarrollo y en uso**

Situación	No. estimado de vacunas
En investigación básica	194
En investigación en modelos animales	173
Fase I	94
Fase II	61
Fase III	42
Uso autorizado	20
Uso en el Programa Ampliado de Inmunización	8
Uso general en los programas nacionales	6

**CUADRO 3. Disponibilidad futura de vacunas**

Disponibilidad previsible	Nombre de la vacuna, enfermedad o agente causal
Uso recién autorizado	Difteria-tétanos-pertussis y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (DTP-Hib) Difteria-tétanos-pertussis-hepatitis B (DTP-HB) Vacuna acelular antipertussis (DtaP) Varicela
Antes del año 2000	DtaP combinada con otros antígenos Vacuna conjugada antineumocócica Vacunas conjugadas contra meningococos grupos A y C Vacuna conjugada contra <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica y cólera Sarampión-parotiditis-rubéola y varicela (SPR-V) Rotavirus Virus del herpes simple (HSV)
De 2000 a 2004	Meningococo B Vacuna conjugada contra <i>Salmonella typhi</i> <i>Helicobacter pylori</i> Shigellosis Dengue Virus sincitial respiratorio (VSR) Virus de Epstein-Barr (VEB) Virus de la hepatitis E
De 2005 a 2010	Tuberculosis Enfermedades de transmisión sexual Estreptococo B Paludismo VIH, virus del papiloma humano, citomegalovirus
Segunda generación de vacunas	Vacuna antineumocócica a base de proteínas Rotavirus Dengue Encefalitis japonesa

laboratorio productor definir las prioridades institucionales y mantenerse competitivo en sus actividades.

Es responsabilidad del laboratorio público producir las vacunas contra enfermedades de importancia local o regional que, por no tener un mercado importante, suelen ser de poco interés

económico para los laboratorios privados. En muchos casos, estas actividades podrían ser complementarias a las del laboratorio privado que tiene la tecnología pero no el interés en producir vacunas de utilidad local, de las que pueden ser ejemplos las de la peste bubónica, el cólera, la fiebre tifo-

dea y la fiebre hemorrágica argentina. El laboratorio público también tiene que estar preparado para producir vacunas contra algunas enfermedades emergentes importantes, por ejemplo la influenza pandémica.

La función del laboratorio público es, por lo tanto, acelerar el desarrollo de nuevas vacunas necesarias para los programas de inmunización y, además, producir otras que no tienen valor comercial, pero son importantes para la salud pública.

## GESTIÓN ADMINISTRATIVA, TECNOLÓGICA Y ECONÓMICA

La naturaleza de las actividades basadas en la lógica de producción hace que la viabilidad de un laboratorio público dependa de la existencia de mecanismos administrativos que permitan desarrollar una gestión de tipo “empresarial”. Un estudio sobre los laboratorios públicos de todo el mundo, realizado por un grupo de expertos de la OMS, identificó los siguientes elementos como fundamentales para la viabilidad de un laboratorio público (18). Estos elementos son también críticos para cualquier laboratorio privado.

- Economía de producción. La producción de vacuna es una actividad que tiene costos muy elevados y, en consecuencia, el volumen de producción tiene que ser muy grande si se ha de reducir el costo del producto final.
- Buenas prácticas de manufactura y estabilidad probada de la producción.
- Acceso a nuevas tecnologías. Por la complejidad de los temas relacionados con las licencias, uso y compra de patentes y demás aspectos de propiedad intelectual, transferencia de tecnología y de conocimiento, aspectos de mercadeo y comercialización, la gestión tecnológica constituye una actividad muy especializada pero necesaria para establecer una cooperación tecnológica con

**CUADRO 4. Agentes patógenos o enfermedades que se consideran erradicables**

Virus	Bacterias	Protozoos	Helmintos
Hepatitis A	<i>Haemophilus</i>	<i>Entamoeba</i>	<i>Ascaris</i> spp
Hepatitis B	<i>influenzae</i> tipo b	<i>hystolitica</i>	<i>Wuchereria bancrofti</i>
Sarampión	Meningococo	<i>Plasmodium</i>	Dracunculosis
Parotiditis	<i>Shigella</i> spp	<i>falciparum</i>	Uncinariasis
Poliomielitis	<i>Treponema</i> spp		<i>Onchocerca volvulus</i>
Rubéola			<i>Schistosoma</i> <i>haematobium</i> <i>Taenia</i> spp

otras entidades privadas o públicas. La búsqueda de alianzas estratégicas con otros laboratorios públicos y privados es esencial para la rápida incorporación de nuevas tecnologías de producción y para que puedan darse respuestas a la demanda de nuevas vacunas. Asimismo, es fundamental que el laboratorio tenga un área de desarrollo tecnológico que participe en perfeccionar las tecnologías de producción, a fin de mejorar el rendimiento y aumentar la calidad de la vacuna en los aspectos fundamentales de pureza del antígeno, inocuidad, eficacia y termoestabilidad. Un núcleo fuerte dedicado a investigar y desarrollar vacunas facilita la incorporación de nuevas tecnologías y apoya las actividades de gestión tecnológica.

- d) Responsabilidad en el cumplimiento del programa de producción: las vacunas son insumos fundamentales para los programas de inmunización y el cumplimiento del programa acordado es esencial para obtener confianza frente a las autoridades gubernamentales.
- e) Gestión administrativa autónoma: la adopción de técnicas modernas de gestión administrativa con una utilización máxima de la capacidad instalada y una búsqueda de autonomía económica.
- f) Política de recursos humanos con control sobre los empleados en los

procedimientos de reclutamiento, contratación y despido, así como incentivos económicos para quienes consiguen resultados.

- g) Autonomía financiera, con control del laboratorio sobre los recursos financieros producidos, así como sobre los gastos e inversiones.

Planeación estratégica institucional. El plan se desarrolla después de un estudio analítico del laboratorio, en cuanto a capacidad tecnológica, administrativa y económica, empleando métodos de análisis de los aspectos fuertes y débiles y de los riesgos y oportunidades. El plan estratégico institucional es un instrumento gerencial fundamental que orienta el desarrollo y la utilización del presupuesto, apoyando las prioridades institucionales.

## CONCLUSIONES

La decisión política y el continuo apoyo a la investigación, al desarrollo tecnológico y a la producción de vacunas y productos inmunobiológicos han hecho que Cuba sea el país que más ha avanzado en este terreno. Solo algunos otros gobiernos de la Región han tomado la decisión política de apoyar decididamente la modernización de los laboratorios de producción de vacunas. Los nuevos laboratorios que fueron construidos y que están en proceso de moderniza-

ción en el Brasil y México tienen la capacidad instalada para producir vacunas básicas en cantidades más que suficientes para atender a toda la demanda regional.

Actualmente hay una gran disponibilidad de vacunas básicas de buena calidad y bajo precio en el mercado internacional. Por ello, la decisión de invertir en modernizar y ampliar los laboratorios públicos de producción solo debe tomarla el gobierno correspondiente con prudencia, una vez realizados estudios pormenorizados de viabilidad tecnológica y de costos y beneficios, económicos y sociales.

Para permanecer viable tecnológicamente, el laboratorio público debe organizar un área fuerte de investigación y desarrollo de vacunas y el componente tecnológico debe ser la base de su fortaleza. La gestión tecnológica debe fortalecerse para permitir el acceso a tecnologías para la producción de nuevas vacunas. Es primordial que los laboratorios estén atentos a los cambios que vienen ocurriendo en el mundo y que incorporen el nuevo paradigma que hace hincapié en la búsqueda de resultados, y que mantengan un fuerte componente científico-técnico capaz de responder a las necesidades de nuevas vacunas.

Los laboratorios públicos, aunque de forma muy lenta, están buscando nuevas posibilidades y métodos para perfeccionar su gestión administrativa, tecnológica y económica. La búsqueda de formas legales para establecer una autonomía administrativa y económica parece esencial para permitir el desarrollo adecuado de las actividades de estos laboratorios y la consolidación de su autosuficiencia económica y tecnológica.

El laboratorio público debe producir eficientemente y a un costo competitivo con el del laboratorio privado, generando ganancias que deben reinvertirse en el perfeccionamiento de los procesos de producción y en el desarrollo de vacunas nuevas. Debe así rescatar y cumplir la función social que tuvo a principios del siglo y con esto revalidar el mandato público de su función, así como su legitimidad, fruto de su aporte a la salud pública.

## REFERENCIAS

1. Vandersmissen W. Availability of quality vaccines: The industrial point of view. *Vaccines* 1992;10(13):952-953.
2. Banco Mundial. *Informe sobre el desarrollo mundial 1993: Invertir en salud—Indicadores del desarrollo mundial*. Washington, DC: Banco Mundial; 1993.
3. Third Meeting of the International Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication, 22-25 August 1994: Final Report—Conclusions and Recommendations. Washington, DC: Pan American Health Organization; 1994. (EPI/PAHO, 1994-029).
4. de Quadros CA, Olivé JM, Hersh BS, Strassburg MA, Henderson DA, Brandling-Bennett D, et al. Measles elimination in the Americas. *JAMA* 1996;275(3):224-229.
5. Markowitz LE, Katz SL. Measles vaccine. En: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. *Vaccines*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1994.
6. Krugman S, Stevens CE. Hepatitis B vaccine. En: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. *Vaccines*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1994.
7. Accelerated development of vaccines: The Jordan report. Bethesda, MD: Division of Microbiology and Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health; 1996.
8. Global Programme for Vaccines and Immunization. Progress of vaccine research and development and plan of activities. Geneva: World Health Organization; 1996. (WHO/VRD/GEN/96.02).
9. Report of the Meeting of Scientific Group of Experts of the Children's Vaccine Initiative and the Global Programme for Vaccines and Immunization. Geneva: World Health Organization; 1996. (WHO/GPV/96.06, 1996).
10. Vaccines for the World: The Vaccine Continuum—4th Annual Consultative Group Meeting. Amsterdam: Children's Vaccine Initiative; 1994. (CVI/CG4/94/WP.4).
11. Children's Vaccine Initiative. Declaration of New York—An initiative sponsored by UNICEF/WHO/UNDP/World Bank/The Rockefeller Foundation. New York: CVI; 1990.
12. The UNICEF/Mercer study on the vaccine industry. 6th Meeting of the Management Advisory Committee. London: Children's Vaccine Initiative; 1994. (CVI/MAC-6/94/4.2).
13. Rovere M. Políticas y gestión en las organizaciones de ciencia y tecnología en salud. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1997. (OPS/HDP/HDR/97.05).
14. Vaccine self-sufficiency: improving local production and quality control. Children's Vaccine Initiative; 1994. (CVI/94.2).
15. Milstien JB, Gellin BG, Kane M, Di Fabio JL, Homma A. Global DTP manufacturing capacity and capability: Status report—January 1995. *Vaccine* 1996;14(4):313-320.
16. Good manufacturing practices for biological products. *WHO Tech Rep Ser* 822, annex 1, 1992.
17. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. *WHO Tech Rep Ser* 822, annex 2, 1992.
18. Primera Reunión Técnica sobre Gerencia de Laboratorios Públicos Productores de Vacunas, 1995. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1995. (SVI/RDV/1995-0017).
19. Segunda Reunión Técnica sobre Gerencia de Laboratorios Públicos Productores de Vacunas, 1996. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1996. (SVI/RDV/1996-0016).
20. van Noort RBJC. The Children's Vaccine Initiative and vaccine supply: The role of the public sector. *Vaccine* 1992;10(13):909-910.
21. Reunión sobre Vacuna DTP Mejorada y Combinada Basada en DTP. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1993. (OPS/HDP/HDR-RDV/HMP/EPI/10.3).
22. Homma A, Di Fabio JL, Miranda DP, Oliva OP. Producción de vacuna DTP en las Américas. *Bol Oficina Sanit Panam* 1995;118(1):24-40.

Manuscrito recibido el 19 de febrero de 1998 y aceptado para publicación en versión revisada el 20 de mayo de 1998.

### ABSTRACT

#### Public laboratories for vaccine production: The new paradigm

In Latin America and the Caribbean, public laboratories that produce vaccines have contributed in varying degrees to the control and eradication of vaccine-preventable diseases, and several of them are manufacturing vaccines that are routinely applied in national immunization programs, such as the vaccine against tuberculosis (made with the bacillus of Calmette-Guérin, BCG), the triple vaccine against diphtheria-tetanus-pertussis (DTP), tetanus toxoid (TT), the vaccine against measles and the oral vaccine against polio. Thanks to recent scientific strides, one can foresee an important increase in the number of safe and effective vaccines that will be available in the near future for use in routine vaccination programs. However, there are high costs involved in developing such vaccines and in protecting the intellectual property rights involved, and few laboratories in Latin America have the technical capacity to research and develop these vaccines. Such factors will affect the speed with which they are assimilated into vaccination programs in countries of the Region.

Currently, public laboratories that manufacture vaccines in the Region are not equipped to compete in this new scenario and run the risk of being completely out-marketed. Thus, they must radically change their style of management and their scientific and technical capabilities, backed by a commitment from governments to improve and strengthen those political and financial aspects that can assure that national laboratories participate in the sustainable supply of vaccines to immunization programs, as well as in researching, developing, and producing new vaccines.