

La multiplicación de las vacunas

El Instituto Butantan desarrolla tecnologías destinadas a elevar la producción y reducir los costos

TEXTO **Fabício Marques**

ILUSTRACIONES **Nelson Provazi**



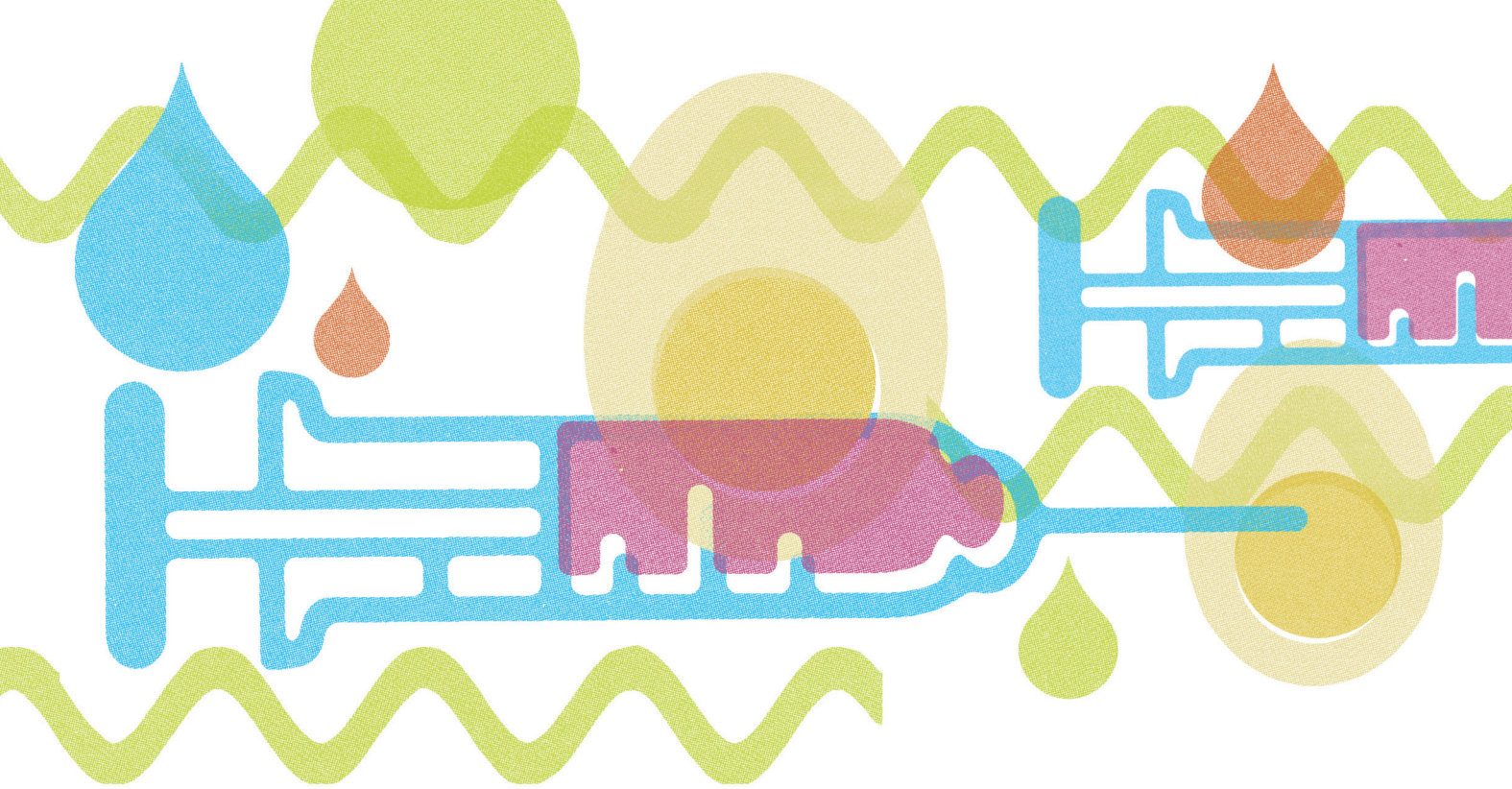
Con capacidad para producir 20 millones de dosis, la fábrica de vacunas contra la gripe del Instituto Butantan comenzó a funcionar integralmente en marzo y asegurará la autosuficiencia de Brasil con respecto a la prevención contra el virus *influenza* para los ancianos en 2012. En un horizonte de entre tres y cinco años, el país podrá incluso convertirse en exportador de vacunas contra la gripe. Dos tecnologías desarrolladas por los investigadores del Butantan prometen ampliar la producción. Eso sin ser necesaria la expansión de la planta, que había sido inaugurada en 2007, pero sólo recientemente fueron validados sus procesos, y sin ser necesaria una mayor cantidad de materia prima. Cada dosis requiere el uso de un huevo de gallina fecundado para la reproducción de los virus, lo que convierte a la fábrica en consumidora de 20 millones de huevos por año. Una de las tecnologías permite aislar el virus completo, con todas las proteínas de su interior. Actualmente, la vacuna contra la *influenza* aprovecha una proteína del virus, la hemaglutinina A. El resto de las proteínas son descartadas, aunque también brindan protección y sufran menos mutaciones que la hemaglutinina A. “Cuando elaboramos esa nueva vacuna, descubrimos que la producción por huevo aumentaba, según

el serotipo del virus, entre dos y siete veces”, dice Isaias Raw, investigador del Instituto Butantan.

La segunda tecnología, ya patentada por el instituto, llevó al aislamiento de una sustancia adyuvante, el monofosforil lípido (MPLA), que intensifica la reacción inmunológica del organismo al estimular la producción adecuada de anticuerpos o linfocitos. Ya se han creado otras sustancias de este tipo, pero resultan costosas o no son accesibles, El MPLA, curiosamente, constituye un subproducto de otra línea de investigación del Instituto Butantan, que fue el desarrollo de un nuevo tipo de vacuna contra el coqueluche [tos ferina o convulsiva], considerada más segura debido a la remoción de lipopolisacáridos (LPS) de la bacteria que originaban reacciones inflamatorias y tóxicas. “Convertimos kilos de LPS en MPLA, que, en pequeñas cantidades, permite aumentar la respuesta de varias vacunas, haciendo posible que puedan ser utilizadas en dosificaciones menores”, dice Isaias Raw. Test realizados con ratones revelaron que el MPLA permite proteger contra el virus *influenza* utilizando un cuarto de la dosis actual. Ese efecto ya fue demostrado también en seres humanos.

La sustancia está siendo probada contra varias enfermedades. El Butantan comprobó que el MPLA posee poten-

cial para su uso en vacunas contra la leishmaniasis en los perros, rompiendo así un eslabón en la transmisión de la enfermedad que puede resultar mortal para los humanos. También es objeto de investigaciones por parte del Instituto Ludwig, en Nueva York, para potenciar el efecto de una vacuna contra el cáncer de ovario, y por parte de un grupo de investigadores de Ribeirão Preto, para una vacuna contra la tuberculosis. “Próximamente, también será evaluada en una vacuna contra la hepatitis B que actualmente resulta ineficaz en personas mayores de 50 años, que aguardan trasplante de hígado o riñones”, dice Isaias Raw. Al amplificar la respuesta inmunológica, el MPLA también la torna menos específica, ya se han detectado casos en los que una vacuna contra la gripe también inmunizó contra otros serotipos. El MPLA es barato. “Podemos producir MPLA en mil millones de dosis con un costo de centavos. Eso hace que Brasil se encuentre protegido frente a la presión de las grandes empresas, que no quieren vender el adyuvante, sino la vacuna lista”, afirma el investigador. Los resultados, que dependen de nuevos ensayos clínicos antes de llegar a la línea de producción, fueron publicados en la revista *Vaccine*, en un artículo firmado por Raw, Cosue Miyaki, Wagner Quintilio y Eliane Miyaji, entre otros investigadores



del Butantan. “Las investigaciones del laboratorio no culminan con la publicación del artículo, sino con la producción de vacunas para atender a la población”, expresa Isaias Raw.

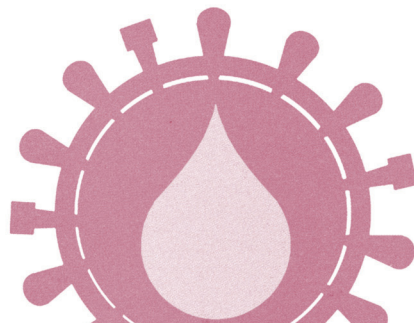
El Instituto Butantan considera que ambas tecnologías cuentan con potencial para aumentar la capacidad de producción de la planta de los actuales 20 millones a 160 millones de dosis de la vacuna. Tal crecimiento, aparte de la realización de ensayos clínicos, dependerá naturalmente de las condiciones del mercado, que ha variado bastante durante los últimos años. La fábrica fue concebida en 2004, cuando existía la amenaza de la gripe aviar. La enfermedad, causada por la cepa H5N1 del virus, tuvo brotes en 2005 que diezmaron a miles de aves y llegaron a infectar a algunas personas en Vietnam, Tailandia, Indonesia y Camboya. En aquella época, un antiguo edificio del Instituto Butantan fue convertido en laboratorio piloto destinado a comenzar la producción de la vacuna en menor escala. Simultáneamente, se obtuvo financiación por parte del estado de São Paulo para la construcción de la fábrica y del Ministerio de Salud para la importación de equipamientos. La tecnología para la producción de la vacuna fue transferida por el laboratorio Charles Merieux, ac-

La OMS evalúa que se exageró la alarma sobre la letalidad del H1N1, aunque en la época disparó una articulación para ofrecer vacunas

tualmente con el nombre Sanofi-Pasteur, y está basada en la reproducción del virus en huevos gallados.

El panorama se transformó radicalmente en 2009, con el surgimiento del virus H1N1, causante de la denominada gripe porcina. Éste apareció en Estados Unidos, infectó a miles de mexicanos y rápidamente se convirtió en una pandemia. Las cepas eran parecidas a las del *influenza* de 1918, causante de la denominada gripe española, que mató a 40 millones de personas. En común, ambos virus afectaban principalmente a jóvenes, niños y mujeres embarazadas, un público que hasta entonces, no era objeto de campañas de vacunación. De improviso, la demanda de inmunización aumentó 10 veces. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) evalúa que la alarma en relación con la letalidad del H1N1 fue sobredimensionada, pero en esa época movilizó una articulación para ofrecer vacunas. “La OMS mandó preparar una vacuna y la cedió a los productores, incluyendo el Butantan. No habría vacuna para todos, pero el acuerdo entre el Butantan y Sanofi aseguró la prioridad para adquirir las vacunas fabricadas en el exterior y permitió inmunizar alrededor de 80 millones de personas”, dice Isaias Raw.

Incluso antes de la aplicación de las nuevas tecnologías, el Butantan vislumbraba la posibilidad de exportar vacunas contra la gripe a países del hemisferio norte. Actualmente la producción de la





La producción de la vacuna se basa en el uso de huevos gallados

fábrica exhibe una marcada estacionalidad. La fabricación comienza alrededor de septiembre, cuando la OMS define cuáles son los tres tipos de virus de la gripe que prevalecen en ese período y les transfiere las muestras a los fabricantes. En el caso del Butantan, la producción se agiliza hasta el mes de abril, cuando comienza la vacunación; y la planta permanece parada el resto del año. “Es en ese periodo que podríamos producir la combinación de vacunas para el hemisferio norte y proveérsela a la población que reside por encima de la línea del ecuador, tanto en Brasil, como en países tales como Venezuela, Colombia y Guayanas”, comenta Isaias Raw. “En la actualidad, la inmunización llega atrasada a esas regiones y no es realmente eficaz”.

VIRUS Y EMBRIÓN

La fábrica tardó siete años para estar lista porque fue necesario superar una serie de etapas y obstáculos. Además de cuestiones burocráticas relacionadas con la elección de la constructora y con la importación de equipamientos especiales tales como las ultracentrifugadoras, también fue preciso desarrollar una máquina que destruye el sobrante de los huevos, luego de separar el líquido repleto de virus que baña al embrión. Ese material debe reducirse a un polvo, para ser transportado con seguridad e incinerado, evitando que sirva de alimento para aves y otros animales, pues bastarían algunos virus vivos para propagar la enfermedad. “Se trata de un proceso bastante complejo, que cuenta con una técnica específica para inyectar la cepa

del virus en cada huevo, separar el jugo del virus, purificarlo y repurificarlo, y prodigar un tratamiento ecológicamente correcto al material descartado”, dice Hernan Chaimovich, superintendente de la Fundación Butantan. Como la vacuna inmuniza contra tres tipos de *influenza*, la producción se concentra en una cepa por vez. Antes de pasar al próximo virus, la planta necesita parar durante algunos días y llevar a cabo un riguroso proceso de desinfección. Recién este año, Sanofi, al verificar la producción de los primeros lotes, testificó que la fábrica fue validada dentro de las reglas de la Comunidad Europea. Las inversiones para la ejecución del proyecto sobrepasaron los 100 millones de reales, con aportes del gobierno del

estado de São Paulo, del Ministerio de Salud y de la Fundación Butantan. “Esas cifras resultan irrelevantes frente a los dos millones de reales que ahorra Brasil al no necesitar comprarle el producto a los laboratorios internacionales”, afirmó Jorge Kalil, director general del Instituto Butantan, en un artículo publicado en el periódico *Folha de São Paulo*. “Ese gigantesco avance científico tecnológico nos ha convertido ahora en el único país de América Latina que produce vacunas contra el *influenza*”.

ALIANZA GLOBAL

La capacidad de producción de vacunas por parte de instituciones públicas brasileñas llamó la atención de la Fundación Bill y Melinda Gates, que también ha establecido contactos con instituciones en otros países. El año pasado, el Butantan recibió la visita de Tachi Yamada, presidente del Programa de Salud Global de la fundación, interesado en conocer la capacidad de producción de la institución paulista. La entidad filantrópica del dueño de Microsoft busca colaboradores para la producción de vacunas a bajo costo que serían donadas a países en desarrollo. Recientemente se formalizó una propuesta de colaboración con el Butantan, el Serum Institute de la India y el Bio-Manguinhos, de la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), de Río de Janeiro. Esa cooperación tiene como objetivo la producción de alrededor de 30 millones de dosis de una vacuna pentavalente, contra difteria, tétano, coqueluche, hepatitis B y *hemophilus B* (causante de la meningitis y otras enfermedades). El Butantan entregó una propuesta para la provisión de 100 millones de dosis con un costo de 1,50 dólares cada una, para entregar en 2014, y aguarda la respuesta. La articulación entre la Fundación Bill y Melinda Gates y la Alianza Global para Vacunas e Inmunización (Gavi, su sigla en inglés) ya produjo efectos notables en la búsqueda de nuevos proveedores. El mes pasado, cuatro gigantes farmacéuticas, GSK, Merck, Johnson & Johnson y Sanofi-Aventis acordaron vender a la Gavi vacunas contra la diarrea y rotavirus a precios de costo. La reducción en el precio alcanza a un 70%. Y dos empresas indias, Serum Institute y Panacea Biotech, se comprometieron con la provisión del pentavalente cobrando 1,75 dólares la dosis. ■

“Ese gigantesco avance nos convirtió en el único país en América Latina que produce vacunas contra el *influenza*”, afirmó Jorge Kalil