

*comité ejecutivo del
consejo directivo*



**ORGANIZACION
PANAMERICANA
DE LA SALUD**

*grupo de trabajo del
comité regional*



**ORGANIZACION
MUNDIAL
DE LA SALUD**

113^a Reunión
Washington, D.C.
27 junio a 1 julio 1994

Tema 4.9 del programa provisional

CE113/17 (Esp.)

20 abril 1994

ORIGINAL: ESPAÑOL-INGLES

**SISTEMA REGIONAL PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS
EN AMERICA LATINA Y EL CARIBE
(SIREVA)**

La Organización Panamericana de la Salud reconoce a las vacunas como instrumentos fundamentales para la implementación de programas de control, eliminación y erradicación de enfermedades inmunoprevenibles. Ante la necesidad de contar con nuevas vacunas y vacunas de alta calidad para los programas de inmunización de la Región, la OPS ha concebido el programa Sistema Regional de Vacunas (SIREVA). Este programa ha sido reconocido como una iniciativa regional por la Iniciativa de Vacunas para Niños (CVI), agencias internacionales (OMS, UNICEF, PNUD, Banco Mundial) y otras agencias de desarrollo y tiene como objetivo principal el contribuir a través de la administración y coordinación del conocimiento científico y tecnológico de la Región, al desarrollo y fortalecimiento de la capacidad de investigación, desarrollo, producción, control de calidad y evaluación de vacunas en América Latina y el Caribe.

En este documento se definen las estrategias para hacer viable la organización y funcionamiento del sistema y se describen las líneas de acción, así como la programación estratégica y el financiamiento que permitan lograr los objetivos. Se discute también los beneficios prospectivos de las investigaciones epidemiológicas, biomédicas, tecnológicas y operacionales coordinadas por SIREVA.

Dada la complejidad y exigencias del desarrollo de vacunas, además de la cooperación técnica entre las distintas instituciones de investigación y desarrollo, universidades, laboratorios de producción públicos y privados, es necesario el apoyo institucional y financiero, sumado al compromiso político de los Gobiernos de la Región.

Se solicita al Comité Ejecutivo que revise el documento adjunto y que asista en la promoción de normas legales y políticas que estimulen a los gobiernos a comprometer recursos en relación a este esfuerzo.

Una clara, decisiva posición de parte del Comité Ejecutivo y luego por parte de la Organización, deberían contribuir a generar la voluntad política necesaria para movilizar recursos para inversión en las acciones programadas bajo SIREVA.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
1. Introducción	3
2. Antecedentes	3
3. Iniciativa regional para el desarrollo de vacunas	5
4. Sistema regional de vacunas	8
4.1 Meta de SIREVA	8
4.2 Objetivos de SIREVA	8
4.3 Justificación de SIREVA	9
4.4 Estrategia de SIREVA	10
5. Líneas de acción	10
6. Beneficiarios y beneficios	11
7. Organización de SIREVA	13
7.1 Organización de la dirección de SIREVA	13
7.2 Red de laboratorios participantes y unidades de epidemiología	13
7.3 Comités	14
8. Presupuesto	15
 Anexo 1: Presupuesto de SIREVA: Costo operacional total para el primer año y para cinco años	 16
 Anexo 2: Plan de acción y progresos alcanzados	 17

1. Introducción

Después de una revisión analítica de la magnitud e importancia de las enfermedades inmunoprevenibles en el mundo y en la Región y sobre los escenarios científicos, tecnológicos, políticos y económicos, este documento recopila la historia del desarrollo de la iniciativa de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), denominada Sistema Regional de Vacunas (SIREVA).

Como respuesta innovativa, este sistema está diseñado para el mejoramiento de los agentes inmunizantes que contribuyan a acelerar el control y la posible eliminación de un mayor número de enfermedades inmunoprevenibles, promoviendo la participación de las infraestructuras y la capacidad científicas y tecnológicas, humanas e institucionales existentes en la Región.

Sus objetivos están dirigidos a contribuir al desarrollo y fortalecimiento de la capacidad real y potencial de la Región para el desarrollo, producción, control de calidad, certificación de productores y evaluación de agentes inmunizantes efectivos para su utilización por los Estados Miembros en sus respectivos programas de inmunización.

Se definen las estrategias para hacer viable la organización y el funcionamiento del sistema y se describen las líneas de acción, así como la programación estratégica y el financiamiento que permitan lograr los objetivos. Se hacen consideraciones prospectivas de los beneficios de las investigaciones epidemiológicas, biomédicas, tecnológicas y operacionales coordinadas por SIREVA.

El desarrollo de nuevas vacunas es muy complejo, costoso, de larga duración y exige pericias multidisciplinarias por lo que requiere el compromiso formal y el apoyo financiero de todos los gobiernos de la Región.

2. Antecedentes

Las vacunas son instrumentos fundamentales para la implementación de programas de control y erradicación de enfermedades prevenibles por inmunización, y esta última es una de las actividades de salud pública que presenta un costo-beneficio incuestionable.

La Región ha conseguido importantes logros hacia la eliminación de enfermedades inmunoprevenibles gracias al creciente compromiso de los gobiernos y organismos que están colaborando con el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OPS/OMS. En particular, cabe destacar la eliminación de la poliomielitis producida por el virus salvaje, y la marcada reducción en la incidencia de sarampión, difteria, tos ferina y tétano neonatal. No obstante estos grandes progresos, algunas vacunas disponibles deben mejorar su calidad o eficacia; mientras otras, recientemente desarrolladas para algunas

enfermedades inmunoprevenibles y de importancia para la Región, tienen costos fuera del alcance de los programas de inmunización.

El enorme desarrollo científico-técnico en las áreas básicas relacionadas con las biociencias y la biotecnología, y el acopio de conocimientos científico-tecnológicos está siendo aplicado en el perfeccionamiento y el desarrollo de vacunas. Los países industrializados ya cuentan o contarán en breve con una gran variedad de vacunas nuevas o mejoradas que, por su alto costo asociado a una compleja tecnología y protección de patentes, difícilmente podrán ser introducidas y utilizadas en países en vías de desarrollo. Esto podría conducir a la existencia de dos tipos de vacunas, una tecnológicamente sofisticada pero de difícil acceso para los programas de inmunización y otra clásica de uso más generalizado.

Los notorios cambios políticos y económicos a nivel mundial y regional han promovido la globalización e internacionalización de la economía. A nivel de acuerdos de Estados se están estableciendo bloques económicos y políticos. Este nuevo orden mundial ha motivado una revisión de la responsabilidad del Estado en los sistemas de salud. Los cambios que se realizan incluyen el uso racional y planificado de los recursos financieros disponibles y la búsqueda de formas innovadoras que transforman el concepto de gasto en salud en el de inversión en salud.

La necesidad del Estado de racionalizar sus gastos y redefinir sus funciones en salud hace prioritaria la inversión en actividades de prevención de enfermedades y, sobretudo, en aquellos orientados a la protección de grupos de corta edad. De las seis condiciones que más afectan la salud de las poblaciones (causas perinatales y maternas, infecciones de las vías respiratorias, enfermedades diarreicas, cardiopatía esquémica y enfermedades cardiovasculares, grupo de enfermedades infantiles: difteria, poliomielitis, tos ferina, sarampión, tétanos, y tuberculosis), cuatro corresponden a enfermedades inmunoprevenibles (*Informe sobre el Desarrollo Mundial*, Banco Mundial, 1993), por lo que la investigación, el desarrollo y la producción de vacunas representa un aspecto importante de la inversión en salud.

La producción de vacunas tradicionales en uso en el mundo ocurre tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. Sin embargo, las nuevas tecnologías y las inversiones en el desarrollo de nuevas vacunas se concentran en los países desarrollados y en estos países la producción se lleva a cabo casi exclusivamente a manos de compañías transnacionales. Estas compañías han definido sus prioridades en relación con las necesidades del mundo desarrollado. Por lo tanto, aquellas enfermedades inmunoprevenibles de relevancia epidemiológica para los países de la Región y con baja incidencia en las sociedades más desarrolladas no han logrado captar la atención de las compañías productoras de vacunas.

Ningún país de Latinoamérica y el Caribe tiene la capacidad tecnológica instalada para cubrir su propia demanda de todas las vacunas consideradas en el PAI (difteria, tétanos, tos ferina, BCG, poliomielitis, sarampión, hepatitis B y fiebre amarilla). Sin embargo, algunos países tienen producción capaz de autoabastecimiento de una u otra vacuna consideradas en el PAI y así como de otras vacunas como rabia humana y canina, meningitis meningocócica, serogrupo A, C y B, y sueros anti-ofídicos, anti-ponzoñosos y anti-tóxicos para uso terapéutico.

La gran mayoría de los laboratorios productores de vacunas existentes en la Región son públicos o indirectamente dependientes de los gobiernos. No hay ningún laboratorio conectado a alguna corporación transnacional en América Latina y el Caribe dedicado a la producción de vacunas para uso humano y los pocos laboratorios privados son muy pequeños y no tienen influencia en el mercado.

Pocos gobiernos de América Latina y el Caribe están haciendo grandes inversiones en nuevas instalaciones y en equipos modernos con la finalidad de establecer la capacidad de auto-abastecimiento de vacunas esenciales. A su vez, se están organizando de tal forma para poder cumplir con los requerimientos de la OMS y otras normas internacionales que regulan las actividades de producción de vacunas para uso humano. Sin embargo, la mayoría de los laboratorios existentes en la Región no cumplen con los requerimientos establecidos internacionalmente, e incluso, no todos los países productores de vacunas tienen organizado un sistema nacional adecuado de control de calidad, situación que dificulta el aseguramiento de la calidad de las vacunas producidas en la Región por los laboratorios de estos países.

3. Iniciativa regional para el desarrollo de vacunas

En 1988 un grupo de expertos de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), expresó su apoyo decidido al establecimiento de un sistema regional en las Américas para el desarrollo de nuevas vacunas y el mejoramiento de las disponibles.

En otra reunión de expertos de 15 países, celebrada en Río de Janeiro en 1989, se expresó la necesidad de hacer un estudio de factibilidad de un sistema regional para el desarrollo de vacunas (SIREVA), lo que se inició el mismo año con la participación del Gobierno de México, la Fundación Rockefeller, el Banco Interamericano de Desarrollo (BID), el Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo (IDRC, Canadá) y la OPS/OMS.

Se desarrolló un concepto innovativo que integra todas las actividades importantes en el desarrollo de vacunas: investigación y vigilancia epidemiológica, investigación básica aplicada, desarrollo tecnológico, escalado de la producción, control de la calidad,

evaluación clínica y de campo. Además, se recomendó la necesidad de realizar todos los esfuerzos posibles para aprovechar y utilizar la capacidad real y el potencial de las instituciones científico-técnicas y sus recursos, captar el interés y la participación de los países de la Región y de la comunidad científica internacional, reforzar la infraestructura científico-tecnológica regional y conseguir el apoyo político y el compromiso económico de los gobiernos de la Región.

Desde entonces, la OPS/OMS ha estado organizando una serie de Reuniones Técnicas para confirmar la factibilidad del Sistema Regional de Vacunas. En estas reuniones han participado consultores internacionales, investigadores de instituciones científicas y de producción de biológicos de Argentina, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, Estados Unidos de América, Guatemala, Jamaica, México, Panamá, Perú, Uruguay y Venezuela.

En reconocimiento del hecho de que millones de niños todavía mueren anualmente de enfermedades que podrían prevenirse, se lanzó la Iniciativa de Vacunas para Niños (Children's Vaccine Initiative, CVI) en septiembre de 1990, durante la Cumbre Mundial del Niño con la Declaración de Nueva York, con el apoyo de la OMS, Fundación Rockefeller, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Esta iniciativa hace énfasis en la necesidad de ampliar el espectro de enfermedades para las cuales haya vacunas disponibles, simplificar los requisitos de provisión de las vacunas y reducir los costos de la producción de vacunas y de la vacunación.

Esta iniciativa, surgida del evento más importante y significativo para la atención de la salud de los niños, representa un hito fundamental en el avance y la universalización en la prevención y el control de las enfermedades inmunoprevenibles. El logro de las metas de esta iniciativa requerirá una inversión sustancial de tiempo y de recursos humanos y financieros, y de los esfuerzos de la comunidad científica en todo el mundo. El Banco Mundial (BIRD), en su informe de 1993, reconoce el desarrollo de nuevas vacunas y la mejoría de las vacunas disponibles como una de las seis primeras áreas prioritarias en salud.

En mayo de 1991 se completó el Estudio de Factibilidad de SIREVA, concluyendo que su desarrollo y ejecución es factible científica, económica, administrativa y políticamente. En esa oportunidad se decidieron los criterios de selección de las vacunas a ser desarrolladas o mejoradas, y para la fase inicial, se propusieron las siguientes prioridades: vacunas contra las enfermedades producidas por *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Neisseria meningitidis* grupo B y virus del dengue.

Durante 1992 y 1993 se prepararon los planes maestros para el desarrollo de esas vacunas. Estos documentos de referencia contienen información actualizada sobre la enfermedad, sus agentes, aspectos epidemiológicos, patológicos, clínicos e inmunológicos; así como también, estrategias para el desarrollo de vacunas y propuestas de líneas de investigación, de producción piloto y de estudios clínicos y de campo.

SIREVA ha sido reconocido por el CVI, agencias internacionales (OMS, UNICEF, PNUD, Banco Mundial) y otras agencias de desarrollo (Fundación Rockefeller, CIDA, SIDA) como una iniciativa de carácter regional. En su Plan Estratégico de 1993, el CVI expresó: "conforme el CVI progresa, se espera que se identifiquen prioridades regionales adicionales especiales y se conviertan en iniciativas regionales para el desarrollo de vacunas, como es el caso de la iniciativa de SIREVA en las Américas".

En 1993 la Plenaria de la "Primera Reunión Regional sobre Vacunas DTP Mejorada y Combinaciones Basadas en la Vacuna DTP" (SIREVA/CVI), con la presencia de dirigentes de todos los laboratorios productores de DTP de América Latina se discutieron formas de perfeccionar la calidad de las vacunas DTP actualmente producidas en la Región y el desarrollo de nuevas vacunas combinadas basadas en DTP. Se recomendó iniciar los tres programas siguientes:

- desarrollo de una red regional de control de calidad de vacunas;
- desarrollo de un programa de certificación de laboratorios de DTP;
- desarrollo de un programa de consorcios para la investigación y desarrollo de vacunas mejoradas de DTP y combinadas con base en DTP.

Hasta el presente, varios países de la Región han participado en diferente medida al desarrollo de acciones dentro del marco de SIREVA. La Agencia Canadiense para el Desarrollo Internacional (CIDA) está financiando un estudio de distribución de serotipos de *S. pneumoniae* en ocho países de la Región (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Jamaica, Guatemala, México y Uruguay). Canadá, a través del Centro de Laboratorios para Control de Enfermedades (LCDC) está proveyendo asistencia técnica a la realización de este proyecto. Con financiación de la Agencia Sueca para el Desarrollo Internacional (SIDA) se están desarrollando estudios de campo para una vacuna de cólera, en Colombia, México y Perú. Con el apoyo de la OMS y fondos regulares de la OPS, fue realizado un taller de técnicas *in vitro* para el control de calidad de vacunas bacterianas y virales en el que participaron Argentina, Brasil, Chile, Cuba, México y Venezuela. Cinco talleres de Buenas Prácticas de Manufactura han sido realizados con fondos regulares de la OPS en Argentina, Brasil, Cuba, México y Venezuela, con la participación de técnicos de otros países de la Región (Chile, Colombia, República Dominicana y Uruguay). También se realizó una reunión con representantes de Brasil, Chile y México con personal de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, EEUU)

y de la Oficina de Biológicos del Canadá para discutir la factibilidad de una red regional de laboratorios de control de calidad.

En 1993, al igual que en 1990, durante la Reunión del Consejo Ejecutivo de la OPS, el Director hizo una presentación sobre SIREVA: sus objetivos, estrategias y las acciones que venían siendo realizadas. La iniciativa fue muy bien recibida por los miembros del Consejo quienes se manifestaron muy favorables a la continuación de las actividades.

Desde 1989 Brasil y México habían venido expresando, en reuniones técnicas, la voluntad de ofrecer su apoyo a SIREVA, y habiendo participado mediante la inversión de recursos humanos y financieros en la promoción y concreción del sistema, fueron reconocidos por la OPS/OMS como sedes de dos Centros de Vacunas (CENVAC/Cuernavaca en 1992 y CENVAC/Río en 1993), para facilitar la coordinación de las actividades de SIREVA en el hemisferio.

4. Sistema regional de vacunas

SIREVA es una iniciativa internacional programática, administrativa y de coordinación que responde a la necesidad de establecer y fortalecer la cooperación científica y técnica para el desarrollo, producción, mejoramiento, control de calidad, y evaluación de las vacunas, dentro del marco institucional de la OPS/OMS.

Se espera que este sistema evolucione a un nivel autónomo y permanente en los países de la Región de las Américas.

4.1 Meta de SIREVA

La meta de SIREVA es tener en la Región el conocimiento, la capacidad científico-tecnológico y los medios necesarios para el desarrollo, producción y control de calidad de agentes inmunizantes para la prevención y el control de enfermedades inmunoprevenibles de importancia en América Latina y el Caribe; y en particular, responder a las demandas actuales y ampliar el espectro de enfermedades inmunoprevenibles incluidas en los programas de inmunización de la Región.

4.2 Objetivos de SIREVA

Los objetivos de SIREVA son:

- Coordinar la organización y administración estratégica (conducción, programación y gestión), de las acciones para el desarrollo, la producción y evaluación de vacunas nuevas o mejoradas en la Región.
- Aumentar la inversión y el compromiso en el estudio epidemiológico de las enfermedades inmunoprevenibles y la investigación y el desarrollo de vacunas eficaces en los países de la Región.
- Aumentar y fortalecer la comunicación y la colaboración entre grupos interesados en los países de la Región que trabajan aislados.
- Incrementar la colaboración entre los grupos científicos de los países desarrollados que están interesados en cooperar con instituciones nacionales de la Región para el desarrollo de vacunas.
- Aumentar las oportunidades para el fortalecimiento institucional y el desarrollo de recursos humanos para ayudar a cerrar la brecha en el desarrollo científico y tecnológico entre los países industrializados y los países en vías de desarrollo de la Región.
- Movilizar los recursos institucionales, humanos y financieros, dentro de los países de la Región, para el desarrollo, la producción y el control de calidad de vacunas en apoyo a los programas de inmunización de la Región.
- Contribuir a que los países de la Región tengan acceso a vacunas de calidad asegurada, necesarias para atender sus problemas prioritarios de salud pública.

4.3 *Justificación de SIREVA*

Solo unos pocos países en la Región cuentan con la capacidad científico-tecnológica que les permite desarrollar nuevas vacunas, así como una gran capacidad de producción y un control de calidad adecuado.

SIREVA proporciona mecanismos que permitirán acelerar los procesos de investigación, desarrollo, producción y control de calidad de vacunas de calidad asegurada a corto plazo y a menor costo. Al mismo tiempo, SIREVA crea y ofrece la oportunidad para que todos los países de la Región participen y se beneficien de estos procesos.

La cooperación técnica entre los países, uniendo esfuerzos, experiencia, capacidad y potencial técnico y científico, tornará factible la producción de nuevas vacunas necesarias para la Región, así como el mejoramiento de las disponibles. De esta manera,

SIREVA contribuirá a asegurar la eficacia y eficiencia de los diferentes programas de inmunización que se llevan a cabo en la Región.

Así, SIREVA aparece como la mejor opción para integrar los esfuerzos de los gobiernos, centros de investigación, laboratorios productores públicos y privados, actividades de desarrollo y evaluación, autoridades nacionales de control y laboratorios nacionales de control, con vistas a asegurar la disponibilidad de vacunas de calidad asegurada y producidas en la Región.

4.4 *Estrategia de SIREVA*

SIREVA implementa un concepto global para el desarrollo de vacunas que consiste en el abordaje sistemático de todas las etapas requeridas para este desarrollo: la investigación y vigilancia epidemiológica, investigación básica, desarrollo tecnológico, escalado de la producción, control de calidad y evaluación clínica y de campo. Un Plan Maestro para cada vacuna seleccionada, desarrollado por un grupo asesor específicamente asignado a esta tarea, sirve de base para la coordinación e implementación de las diversas fases relativas al desarrollo de las vacuna. En lo que se refiere a la actividad de producción, la estrategia está apoyada por el programa de certificación de laboratorios productores, lo cual fornecerá asesoría técnica para la adopción de los procedimientos y otros requisitos técnicos, de tal forma para asegurar la calidad de la vacuna producida. Las actividades indicadas se llevarán a cabo por medio de proyectos colaborativos, redes de acción conjunta o consorcios formados por instituciones científico-tecnológicas asociadas a través de acuerdos, alianzas y convenios.

Así mismo, SIREVA promoverá la combinación del esfuerzo de desarrollo de vacunas con el fortalecimiento de la estructura científico-técnica, buscando potencializar las estructuras existentes en la Región

5. **Líneas de acción**

La implementación programática del marco conceptual en el que se sitúa SIREVA precisa de la operacionalización programada de las siguientes líneas estratégicas de acción inmediata:

- Organizar una infraestructura de programación, coordinación y administración con sede en la OPS/OMS, Washington, D.C., y dos unidades de coordinación regional, hasta ahora llamadas CENVACs y de ahora en adelante referidas como coordinaciones regionales de vacunas (CRVs).
- Promover las actividades de identificación y definición de prioridades para el desarrollo tecnológico, producción y control de calidad de vacunas en conjunto

con los países de la Región. Asimismo, identificar la capacidad real y potencial en áreas de interés común para el desarrollo de vacunas en las instituciones científicas-tecnológicas, privadas y públicas, dentro y fuera de la Región.

- Coordinar e integrar los esfuerzos de investigación básica, aplicada y de desarrollo de vacunas que realizan instituciones y grupos dentro y fuera de la Región, utilizando al máximo las estructuras y capacidades de la OPS/OMS y de los sistemas de salud de los Estados Miembros.
- Contribuir a la formación, actualización y perfeccionamiento de los recursos humanos, científicos y técnicos especializados necesarios para la investigación, el adiestramiento y desarrollo de programas y proyectos de inmunización en los países del continente americano.
- Promover las actividades de identificación de los laboratorios y grupos de investigación en materia de vacunas, y de diagnóstico y evaluación de la capacidad de los laboratorios para el control de calidad y laboratorios productores con la finalidad de organizar y implementar los programas de consorcio de laboratorios de investigación, de la red de laboratorios y de la certificación de laboratorios productores.
- Fomentar la transferencia de tecnología adecuada entre los grupos de investigación, desarrollo tecnológico y del sector productivo de los países de América Latina y del Caribe y de los laboratorios de investigación y de producción de biológicos de países industrializados.
- Movilizar recursos científicos, tecnológicos y financieros para fortalecer las actividades de información, coordinación, gestión y transferencia de tecnologías que aceleren el proceso de desarrollo de las vacunas prioritarias.

6. Beneficiarios y beneficios

Los principales beneficiarios y beneficios de los programas de SIREVA son los siguientes:

- Toda la población, y en particular los niños y grupos sociales menos favorecidos económicamente, dispondrán de agentes inmunizantes más seguros, con calidad asegurada y eficaz contra un mayor número de enfermedades.
- Los programas de inmunización de los ministerios de salud podrán incluir más agentes inmunizantes efectivos sin aumentar significativamente los costos operacionales.

- El incremento en la prevención y el control de un mayor número de enfermedades inmunoprevenibles tiene repercusiones directas en los costos de atención médica, disminuyendo la presión sobre los sistemas de salud.
- Los sistemas nacionales de control de calidad se integrarán a una red regional que les proporcionará un constante aporte de información y actualización técnica y científica. Esta red fomentará el intercambio con otros laboratorios de control de la Región y fuera de ella, complementando, racionalizando y potencializando los métodos de control y propiciando la armonización de los procedimientos reguladores.
- SIREVA beneficiará a las instituciones productoras de vacunas públicas y privadas que tendrán acceso a nuevas tecnologías de desarrollo de vacunas, permitiendo innovación tecnológica, mejoría y perfeccionamiento de procedimientos de producción, permitiendo reducir costos y asegurar la producción de vacunas de mejor calidad. También se beneficiará por medio del intercambio de información con otros elementos de la red interinstitucional. La producción de vacunas de alta calidad va a abrir nuevos mercados locales en otros países y regiones, lo que redundará en beneficios económicos. Asimismo, la demanda creada por las instituciones científicas y la producción regional de vacunas fortalecerá la industria de producción de insumos esenciales y creará consecuentemente nuevas fuentes de trabajo.
- El sector académico se beneficia en virtud de que SIREVA crea una demanda específica en áreas básicas y aplicadas para la investigación, formación e integración de recursos humanos altamente calificados. Asimismo, se beneficia al fijar en la región esos profesionales. La comunidad técnico-científica regional en el campo de la tecnología contará con instituciones mejor equipadas y más estables para incorporar futuros desarrollos tecnológicos en la producción de vacunas. Como resultado del desarrollo científico y tecnológico se elevará el nivel de la comunidad académica, disminuyendo la brecha en relación con los países industrializados, posibilitando una mayor participación en el desarrollo de agentes inmunizantes modernos.
- El programa de certificación de laboratorios productores va a garantizar la adecuación de las instalaciones y operaciones en todas las fases de producción, y en consecuencia garantiza también la calidad de los insumos y productos intermediarios y terminados. La disponibilidad de productos intermediarios certificados beneficiará a los laboratorios con menor capacidad productiva, posibilitando y favoreciendo la producción compartida. Esto dará por resultado un gran aumento de la oferta de vacunas de calidad asegurada y garantizará la satisfacción de la demanda de los programas de inmunización en la Región.

- La disponibilidad de vacunas beneficiará a todos los países de la Región. Países que cuenten con instituciones que participan en alguna de las etapas de desarrollo de vacunas: la investigación y vigilancia epidemiológica, investigación básica, el desarrollo tecnológico, escalado de la producción, control de la calidad y la evaluación clínica y de campo se verán, además, beneficiados por el impacto científico, tecnológico y económico de esta participación.

7. Organización de SIREVA

La actividad central de SIREVA es la cooperación científica y técnica entre los países participantes y sus instituciones para el desarrollo y producción de vacunas. Esto demanda una continua articulación, coordinación, apoyo, seguimiento de actividades, monitoreo y evaluación. Asimismo, requiere continua administración y gerencia del ejercicio presupuestario y de financiamiento adecuado.

7.1 *Organización de la dirección de SIREVA*

La OPS/OMS, como organismo internacional, proporciona amparo institucional para iniciar actividades sistemáticas que permitan integrar los centros de investigación y desarrollo, establecer una red de instituciones y laboratorios participantes, movilizar recursos científicos, tecnológicos y financieros y poner en marcha su experiencia de gestión en la materia.

El programa de SIREVA/OPS cuenta con un coordinador y una estructura central organizadora y administrativa con sede en Washington, D.C. Esta estructura cuenta con asesores regionales, oficiales técnicos y secretaría ejecutiva. Además, se prevee la contratación de consultores a corto plazo y asesores temporarios y la contratación de servicios técnicos de personal local. Sus funciones son de coordinación general, administración y gerencia de las actividades de SIREVA. Recibe el apoyo de las Coordinaciones Regionales de Vacunación (CRVs) y los laboratorios participantes, así como de los comités científico-técnicos.

7.2 *Red de laboratorios participantes y unidades de epidemiología*

La gran variedad de líneas de acción que se enumeran a continuación están coordinadas por SIREVA y permitirán la participación de la gran mayoría de los países de la Región, en una o varias de las actividades, entre otras, las siguientes:

- estudios epidemiológicos;
- investigaciones básicas en inmunología, inmunoquímica, bioquímica, biología molecular, bacteriología y virología;
- investigaciones aplicadas y desarrollo tecnológico de agentes inmunizantes;

- desarrollo de bioterios;
- estudios pre-clínicos en modelos animales;
- estudios clínicos en el hombre;
- pruebas de inmunogenicidad, y reactogenicidad de vacunas;
- pruebas de eficacia por medio de estudios de campo;
- control de calidad de vacunas;
- producción de vacunas;
- mercadotecnia;
- estudios de costo-beneficio, costo-eficiencia y costo-eficacia.

SIREVA propone establecer consorcios entre los laboratorios e instituciones que compartan interés común en la investigación y el desarrollo de una o varias vacunas con el fin de que se potencialicen los esfuerzos y se comparta el conocimiento generado.

En lo que se refiere a los laboratorios productores participantes en SIREVA, se implementará el programa de certificación con actividades de analizar y evaluar las condiciones y la capacidad de producción de vacunas; así como los aspectos administrativos y económicos, además de los requisitos y normas técnicas internacionales y el cumplimiento de los mismos en términos de instalaciones, equipo, capacidad de recursos humanos. Asimismo, propone el mejoramiento y las intervenciones e inversiones necesarias para la producción de vacunas de alta calidad. En su fase inicial, el programa enfatiza la producción de DTP y tiene como meta evolucionar hasta alcanzar la certificación de todas las vacunas de los programas de inmunización. La certificación de los laboratorios y sus productos van a asegurar la calidad de los procesos y procedimientos de producción y control de calidad, permitiendo la obtención de productos intermediarios y granel. Asimismo, garantiza la disponibilidad de productos finales, o sea, de vacunas de la más alta calidad para los programas de inmunización.

7.3 *Comités*

Los Comités Asesores Técnico-científicos de SIREVA estarán formados por expertos de la Región o externos y serán convocados de acuerdo a las necesidades y progresos de los distintos proyectos. Estos comités tendrán, entre otras, las siguientes funciones: examinar las alternativas científicas y tecnológicas para el desarrollo de cada vacuna en la Región con el fin de identificar la de mayor capacidad para desarrollo, determinar los estudios epidemiológicos necesarios para cada enfermedad, recomendar los integrantes de las redes de laboratorios participantes y de unidades de epidemiología, guiar y revisar los proyectos específicos para cada vacuna y evaluar los progresos alcanzados en cada proyecto.

8. Presupuesto

El costo operacional de SIREVA se estima en aproximadamente US\$14.810.000 por un período de cinco años y de \$3.340.000 para el primer año (ver el Anexo 1). Parte de los recursos financieros vendrán de fondos regulares de la OPS/OMS, parte de los cuales ya fueron asignados, otra parte de CVI, complementados por contribuciones voluntarias de los países y otras fuentes, garantizando la implementación de las actividades básicas.

El costo operativo propuesto servirá para ejecutar las actividades básicas para la planificación y ejecución inicial de los proyectos específicos, así como también para la preparación de los proyectos para el fortalecimiento de las instituciones en la Región (ver el Anexo 2). Sin embargo, esta propuesta promoverá el compromiso y la participación de los países de manera de asegurar las inversiones mayores necesarias para la investigación, desarrollo, modernización de la capacidad de producción, mejoramiento del control de calidad, formación de una masa científica crítica, y otros aspectos. Estas serán las principales inversiones para asegurar la disponibilidad de vacunas de alta calidad en la Región.

Anexos

ANEXO 1

PRESUPUESTO DE SIREVA: COSTO OPERACIONAL TOTAL PARA EL PRIMER AÑO Y PARA CINCO AÑOS

	TOTAL CINCO AÑOS	PRIMER AÑO
RED REGIONAL DE CONTROL DE CALIDAD DE VACUNAS		
(A) ADMINISTRACION Y COORDINACION	540,000	120,000
(B) CONSULTORIAS	1,170,000	270,000
(C) INSUMOS Y EQUIPOS	800,000	250,000
(D) ADIESTRAMIENTO	740,000	160,000
SUBTOTAL	3,250,000	800,000
CERTIFICACION DE PRODUCTORES DE DTP EN LA REGION		
(A) ADMINISTRACION Y COORDINACION	500,000	100,000
(B) CONSULTORIAS	1,330,000	300,000
(C) INSUMOS Y EQUIPOS	600,000	120,000
(D) ADIESTRAMIENTO	600,000	120,000
SUBTOTAL	3,030,000	640,000
CONSORCIOS PARA LA INVESTIGACION Y DESARROLLO DE NUEVAS VACUNAS DTP		
(A) ADMINISTRACION Y COORDINACION	390,000	90,000
(B) CONSULTORIAS	1,120,000	260,000
(C) INSUMOS Y EQUIPOS	1,480,000	400,000
(D) ADIESTRAMIENTO	540,000	150,000
SUBTOTAL	3,530,000	900,000
PROYECTOS DE DESARROLLO DE VACUNAS: <i>S.pneumoniae</i>, <i>S.typhi</i>, <i>N.meningitidis</i> GRUPO B, Y DENGUE		
(A) ADMINISTRACION Y COORDINACION	1,180,000	240,000
(B) CONSULTORIAS	2,090,000	470,000
(C) INSUMOS Y EQUIPOS	890,000	150,000
(D) ADIESTRAMIENTO	840,000	140,000
SUBTOTAL	5,000,000	1,000,000
TOTAL	14,810,000	3,340,000

- (A) ADMINISTRACION Y COORDINACION Incluye las actividades de administración, organización y coordinación técnica
- (B) CONSULTORIAS Consultores, reuniones de los comités asesores técnicos, comités de expertos, monitoreo y auditorias de los proyectos y los programas
- (C) INSUMOS Y EQUIPOS Incluye el sistema de computadoras, los programas, y el mantenimiento del sistema. Desarrollo, producción, y distribución de reactivos, patrones y vacunas de referencia Pequeños equipos y accesorios complementarios.
- (D) ADIESTRAMIENTO Incluye talleres, cursos, becas de intercambio entre los países de la Región y fuera de la Región

ANEXO 2

PLAN DE ACCIÓN Y PROGRESOS ALCANZADOS

Además de los criterios adoptados para la selección de las prioridades de SIREVA, los cuales se describen a continuación, los proyectos para el desarrollo de vacunas y para la producción y el mejoramiento de las mismas fueron seleccionados tomando en cuenta los diferentes estadios de desarrollo de las distintas vacunas en la Región. Esto permitió valorar simultáneamente distintas situaciones inherentes.

Los criterios para selección de vacunas son:

- Situación epidemiológica (mortalidad, morbilidad, incidencia, prevalencia) e impacto social de la enfermedad, en términos de muerte infantil indeseada y de años de vida potencial perdidos.
- Factibilidad científica y tecnológica: conocimiento acumulado, tecnología disponible, mercado potencial y real, potencial de incorporación de las nuevas vacunas al PAI, posibilidad de generalizar los conocimientos adquiridos para su aplicación futura en proyectos similares.
- Importancia local y regional de la enfermedad y existencia de grupos con capacidad real o potencial de investigación, desarrollo, producción y/o evaluación de vacunas.
- El costo/beneficio de desarrollo y producción.

El plan de acción comprende todas las actividades necesarias para alcanzar los objetivos de este sistema. Estas actividades están relacionadas con la generación del conocimiento epidemiológico sobre las enfermedades inmunoprevenibles, la investigación básica, producción piloto, optimización de los procesos de producción, control de la calidad y evaluación de agentes inmunizantes en países de América Latina y el Caribe son parte de los proyectos que se mencionan a continuación:

1. Investigación epidemiológica: Desarrollo de vacuna contra *Streptococcus pneumoniae*

Como etapa inicial para el desarrollo de la vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* y siguiendo la recomendación del plan maestro, se ha implementado durante los dos últimos años, un estudio de distribución de serotipos en la Región con financiación y soporte del Gobierno del Canadá por medio de la Agencia Canadiense para

el Desarrollo Internacional (CIDA) y el Centro de Laboratorios para Control de Enfermedades (LCDC). Por recomendación del Plan Maestro y el Grupo de Expertos se determinó realizar un estudio de distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en Latino América y el Caribe que permitiría definir la formulación de una vacuna multivalente adecuada a las características epidemiológicas de la Región. El estudio se inició en la población de niños menores de 5 años de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay, con el apoyo financiero del Gobierno de Canadá (CIDA y LCDC).

2. Desarrollo de nuevas vacunas

El Plan Maestro preparado para cada vacuna servirá de documento de referencia para la implementación de la investigación, desarrollo tecnológico y materias afines.

2.1 *Desarrollo de una vacuna perfeccionada de Salmonella typhi*

En noviembre de 1993, se elaboró el protocolo para el desarrollo conjunto de vacunas contra la fiebre tifoidea entre instituciones de Brasil, Chile y México, y considera el desarrollo de tres vacunas contra la fiebre tifoidea: polisacárido Vi, polisacárido Vi conjugado con porinas y polisacárido Vi conjugado con toxoide tetánico. El trabajo de desarrollo de una vacuna conjugada contra la fiebre tifoidea se está realizando de forma multi-institucional y multipaís. La Unidad de Inmunoquímica del Instituto Mexicano del Seguro Social en conjunto con el Instituto Nacional de Higiene están en el proceso de producción piloto y purificación de porinas y Bio-Manguinhos/FIOCRUZ ha producido a nivel experimental el polisacárido Vi. Recientemente se ha incorporado la participación de científicos de la Universidad de Santiago, Chile, para el desarrollo de técnicas apropiadas de conjugación.

2.2 *Desarrollo de una vacuna mejorada de Neisseria meningitidis serogrupo B*

Tres instituciones de Brasil (Instituto Adolfo Lutz, Instituto Butantan y Bio-Manguinhos/FIOCRUZ), con la cooperación técnica del "Center of Biological Evaluation and Research, Food and Drug Administration," vienen trabajando en una vacuna con proteínas de membrana externa ferorrreguladas, proteínas de membrana externa (PME) formulada con la incorporación de diferentes subtipos, con polisacáridos de meningococo C y lipopolisacáridos. Están adelantados los estudios de inmunogenicidad en animales de laboratorio y se iniciaron estudios de producción piloto en fermentadores de 100 litros para la determinación de rendimientos y la capacidad de expresión de proteínas ferorrreguladas en cultivos de gran volumen.

2.3 *Desarrollo de una vacuna contra el dengue*

Se realizaron varias reuniones sobre propuestas para conjugar los esfuerzos del desarrollo de la vacuna contra el dengue. De acuerdo a recomendaciones hechas en estas reuniones, se propone utilizara cepas de virus vivos atenuados desarrolladas en la Universidad de Mahidol, Tailandia, y aprovechar la experiencia en producción a escala industrial de cultivo de células, en el desarrollo de termoestabilizadores de vacunas virales, liofilización de grandes volúmenes y la utilización de los procedimientos de buenas prácticas de manufactura en América Latina. Junto con la Fundación Rockefeller y el Instituto de Investigaciones Médicas del Ejército de los Estados Unidos de América, Walter Reed, se desarrollan otras alternativas de trabajo conjunto, incluyendo el empleo de tecnología de ADN recombinante.

2.4 *Desarrollo de un programa de consorcios para la investigación y desarrollo de vacunas mejoradas de DTP y combinadas con base en DTP*

Establecimiento de un programa de consorcios de instituciones para la investigación y desarrollo aplicado a la producción de nuevas vacunas. El presente proyecto propone promover la investigación con vistas a lograr que para el año 2000 la Región cuente con sus propias vacunas DTP mejoradas y vacunas combinadas basadas en vacunas DTP.

Los Consorcios de Investigación y Desarrollo de Vacunas serán multidisciplinarios y estarán constituidos por científicos y técnicos de diversas instituciones, preferentemente en distintos países y cubrirán todos los aspectos de investigación básica, dirigida y aplicada al desarrollo, producción y control de calidad de las nuevas vacunas. El estado actual de la investigación y el desarrollo de nuevas vacunas DTP en la Región permite prever interés en los siguientes temas de investigación y desarrollo:

- toxoides de mayor pureza (difteria y tétanos);
- vacuna pertussis celular;
- vacuna pertussis acelular;
- vacunas combinadas a base de DTP.

3. Estudios de campo de vacunas

3.1 *Estudio de campo de la vacuna contra Vibrio cholerae (WC/rBS)*

Cuando la séptima pandemia de cólera alcanzó América Latina, se incluyó, en una reunión de expertos convocada por la OPS/OMS a fines de 1991, dentro de las actividades de SIREVA la evaluación de campo de vacunas contra el cólera. Esta actividad está siendo financiada por la Agencia Sueca para el Desarrollo Internacional

(SIDA). Con motivo de la entrada de la pandemia de cólera en la Región se programaron pruebas de campo en Colombia y México (Fase II) para determinar la inmunogenicidad, antigenicidad y reactogenicidad en México y en Colombia, con la vacuna sueca WC/B con células muertas suplementada con la subunidad B recombinante de la toxina de *Vibrio cholerae*. Se están organizando estudios de la Fase III en Perú. Estos estudios están también siendo financiados por SIDA.

4. Desarrollo de una red regional de control de calidad de vacunas

Este proyecto busca dotar a la Región de un marco de acción para implementar un sistema que asegure la calidad de las vacunas que se utilizan en la Región y, especialmente, busca eliminar de la Región el consumo de vacunas que no reciben un adecuado control de calidad independiente del control hecho en el laboratorio de producción.

La Red Regional de Control de Vacunas integrada por las autoridades nacionales de control y los laboratorios nacionales de control, conectados a través de la red de informática, tendrá los cometidos siguientes: armonizar protocolos y metodologías, armonizar registros y licencias, desarrollar y producir reactivos patrones y vacunas de referencia, organizar estudios colaborativos sobre nuevas técnicas de control de calidad, validar metodologías de laboratorio, desarrollar programas de certificación de laboratorios productores, evaluar protocolos de producción, desarrollar programas de intercambio científico-técnico y de entrenamiento, implementar un sistema regional de vigilancia "post-marketing", controlar todas las vacunas (clásicas, nuevas o mejoradas) usadas en investigaciones clínicas realizadas en la Región y mantener vínculos activos con FDA/EEUU, NIBSC/Reino Unido, Bureau of Biologics/Canadá y otros cuerpos reguladores internacionales de biológicos.

5. Programa de certificación de producción de vacunas: Desarrollo de un programa de certificación de los laboratorios productores de vacuna DTP

El proyecto propone que todos los laboratorios productores de DTP cuenten con plantas, equipos y procesos certificados que aseguren la capacidad y consistencia necesaria para la auto-suficiencia regional en vacuna DTP. El proyecto incluye una etapa de diagnóstico inicial de los laboratorios productores y de las autoridades gubernamentales para establecer el compromiso político y financiero y el estado actual de la producción en cada caso. Para cada laboratorio productor se llevará a cabo un esquema de certificación que incluirá una visita de evaluación técnica, administrativa y económica, la que permitirá la identificación de los requisitos en cuanto a instalaciones, equipos, recursos humanos, capacidad técnica y organizadora, además de los costos y medidas a ser tomadas para lograr estándares de certificación. Se desarrollará un plan estratégico para mejorar la competitividad y capacidad del laboratorio productor que

incluirá el mejoramiento de la planta y/o los procedimientos de producción. Durante su implementación, la OPS y OMS proveerán asesorías y asistencia técnica. Este esquema culminará con la certificación de las nuevas instalaciones y procesos.