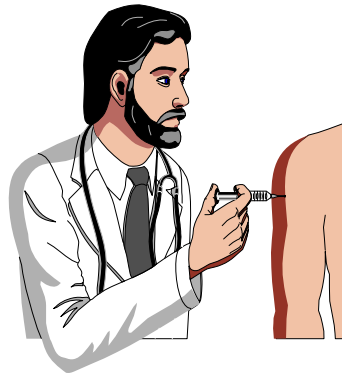


11

**PRODUCTOS BIOLÓGICOS**



**PRODUCTOS BIOLÓGICOS.** Productos para inmunización activa: Métodos de elaboración. Controles. Productos para inmunización pasiva: Métodos de elaboración. Controles. Precauciones en su empleo.

Objetivos específicos:

Al finalizar el tema el estudiante podrá:

1. Dar la definición de productos biológicos.
2. Clasificar los productos biológicos y dar ejemplos de cada uno.
3. Dar la definición de productos para inmunización activa.
4. Dar la definición de vacunas y clasificarlas.
5. Establecer las diferencias entre las vacunas elaboradas a partir de gérmenes muertos y elaboradas a partir de gérmenes atenuados.
6. Citar 2 métodos para atenuar microorganismos y 2 métodos para inactivarlos.
7. Describir brevemente el procedimiento general de elaboración de vacunas.
8. Dar la definición de toxoide.
9. Describir brevemente el procedimiento general de elaboración de toxoides.

10. Describir brevemente los controles a los cuales se someten los productos para inmunización activa.
  - 10.1 Potencia
  - 10.2 Inocuidad
  - 10.3 Identidad
  - 10.4 Esterilidad
  - 10.5 Pureza
11. Señalar los peligros del uso de los productos para inmunización activa y las precauciones que se deben tomar en su empleo.
12. Dar la definición de productos para inmunización pasiva.
13. Establecer las diferencias entre productos para inmunización activa y productos para inmunización pasiva.
14. Describir brevemente el procedimiento general de elaboración de productos para inmunización pasiva.
15. Describir brevemente los controles a los cuales se someten los productos para inmunización pasiva.
  - 15.1. Potencia
  - 15.2. Inocuidad
  - 15.3. Identidad
  - 15.4. Esterilidad
  - 15.5. Origen
  - 15.6. Pirógenos
  - 15.7. Sólidos totales
16. Señalar las ventajas del uso de los productos para inmunización pasiva homólogos sobre el de los productos para inmunización pasiva heterólogos.
17. Señalar los peligros del uso de los productos para inmunización pasiva y las precauciones que se deben tomar en su empleo.
18. Discutir la importancia de las condiciones de almacenamiento y distribución de los productos biológicos.

Guía de estudio

### **Producto Biológicos**

Según la oficina de Biológicos de la Oficina de Alimentos y Fármacos (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos de Norteamérica, se define como "Producto Biológico" cualquier virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina o producto análogo; aplicable a la prevención o tratamiento de enfermedades humanas.

### **Clasificación de los Productos Biológicos**

1. Productos para inmunización activa
  - Vacunas bacterianas
  - Vacunas elaboradas a partir de Rickettsias
  - Vacunas virales
  - Toxoides
2. Productos para inmunización pasiva
  - Antitoxinas
  - Antivenenos
  - Globulinas inmunes
3. Agentes utilizados con fines diagnósticos
  - Toxinas
  - Tuberculina
4. Sangre humana y derivados sanguíneos
5. Alergenos

### **PRODUCTOS PARA INMUNIZACIÓN ACTIVA**

Productos que al ser administrados al individuo inducen una respuesta inmune específica.

#### **VACUNA**

Cualquier preparación antigénica, constituida por microorganismos, administrada con el fin de estimular los mecanismos de defensa específicos del individuo contra un(os) determinado(s) patógeno(s).

Dependiendo del microorganismo, disponemos de vacunas elaboradas a partir de bacterias, rickettsias o virus.

Podemos clasificar las vacunas en:

#### **SIMPLES**

Vacunas constituidas por una sola especie. Por ejemplo, vacuna contra la fiebre tifoidea.

#### **MIXTAS**

Vacunas constituidas por más de una especie. Por ejemplo, vacuna contra el sarampión, rubéola y paperas.

### MONOVALENTES

Vacunas constituidas por una sola cepa de la especie. Por ejemplo, vacuna contra el sarampión.

### POLIVALENTES

Vacunas constituidas por varias cepas de la misma especie. Por ejemplo, vacuna contra la poliomielitis.

### COMPARACIÓN ENTRE VACUNAS ELABORADAS A PARTIR DE GÉRMESES MUERTOS Y VACUNAS ELABORADAS A PARTIR DE GÉRMESES ATENUADOS.

Vacunas elaboradas a partir de gérmenes atenuados.

Vacunas elaboradas a partir de gérmenes muertos (inactivadas).

---

Vacunas preparadas a partir de cepas no virulentas, pero si inmunogénicas.

Vacunas preparadas a partir de cepas virulentas inactivadas por agentes físicos y/o químicos.

No hay el riesgo de destruir el o los antígenos inmunizantes.

Hay el riesgo de destruir el o los antígenos inmunizantes en el proceso de inactivación.

Simulan una infección natural (se multiplican en el huésped).

No se multiplican en el huésped.

Se necesitan dosis menores.

Se necesitan dosis mayores, (generalmente administradas con adyuvantes).

Generalmente no necesitan refuerzos.

Necesitan refuerzos.

Algunas se pueden administrar por la vía normal de entrada del microorganismo (se estimula la producción de Ig A).

Se administran por vía parenteral.

Hay el riesgo de reversión a la forma virulenta.

No hay el riesgo de reversión a la forma virulenta.

### MÉTODOS DE ATENUACIÓN DE MICROORGANISMOS

1. Cultivo en condiciones diferentes a las óptimas.
2. Pasajes por huéspedes no naturales
3. Desecación.

## MÉTODOS DE INACTIVACIÓN DE MICROORGANISMOS

1. Utilizando agentes físicos: calor, radiaciones.
2. Utilizando agentes químicos: formaldehído,  $\beta$  propionolactona.

## MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE VACUNAS

1. Vacunas bacterianas

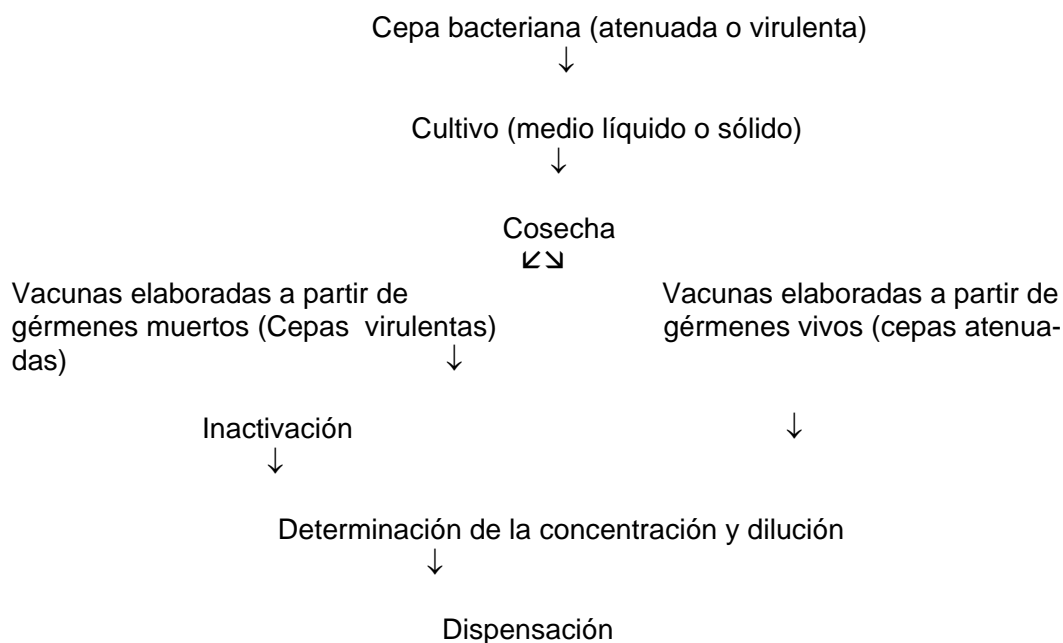
Para su preparación debemos disponer de la cepa bacteriana adecuada. Si deseamos preparar una vacuna elaborada a partir de gérmenes muertos se escogerá una cepa muy virulenta (generalmente aislada de una infección), mientras que si se va a preparar una vacuna elaborada a partir de gérmenes atenuados, debemos disponer de una cepa atenuada.

La cepa seleccionada se debe cultivar en un medio adecuado, donde se produzca buena cantidad del antígeno (o antígenos) contra el (los) cual(es) queremos lograr protección, para ello se dispone de medios sólidos y líquidos.

Una vez cultivada la cepa bacteriana se cosecha: la técnica a seguir dependerá del medio donde haya sido cultivada.

Para vacunas elaboradas a partir de bacterias muertas se procede a la inactivación.

Se determina la concentración bacteriana, se diluye hasta la concentración deseada, se añaden preservativos, en algunos casos se añaden adyuvantes y se dispensa.



Ejemplos:

- Vacuna pertussis: contra la tosferina (gérmenes muertos)
- Vacuna BCG: contra la tuberculosis (gérmenes vivos)
- Vacuna tifoidea: contra la fiebre tifoidea (gérmenes muertos)

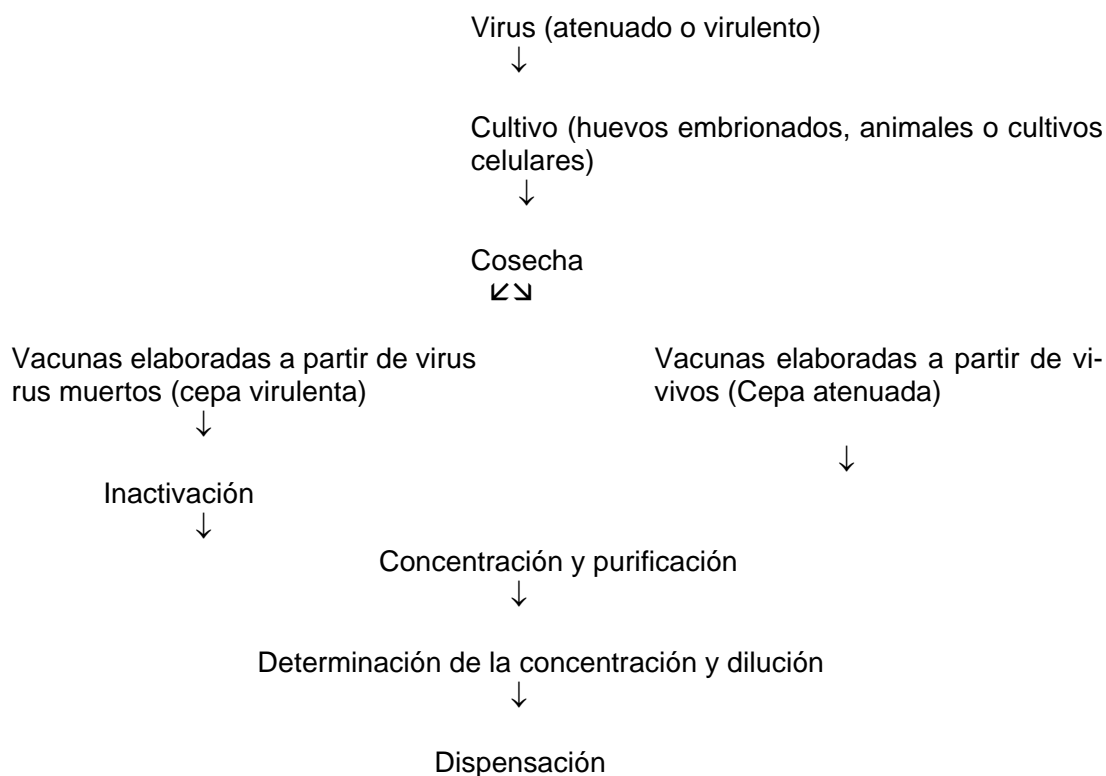
2. Vacunas elaboradas a partir de Rickettsias

El proceso es básicamente similar al descrito para las vacunas bacterianas, sólo que se deben cultivar en organismos vivos, en general se utilizan embriones de pollo.

Las que se disponen en la actualidad Ej. vacuna contra el tifus, son elaboradas a partir de gérmenes muertos.

3. Vacunas virales

El proceso es básicamente similar al descrito para las vacunas bacterianas, pero los virus necesitan para su multiplicación tejidos vivos que pueden provenir de huevos embrionados, animales o cultivos de células.



Ejemplos:

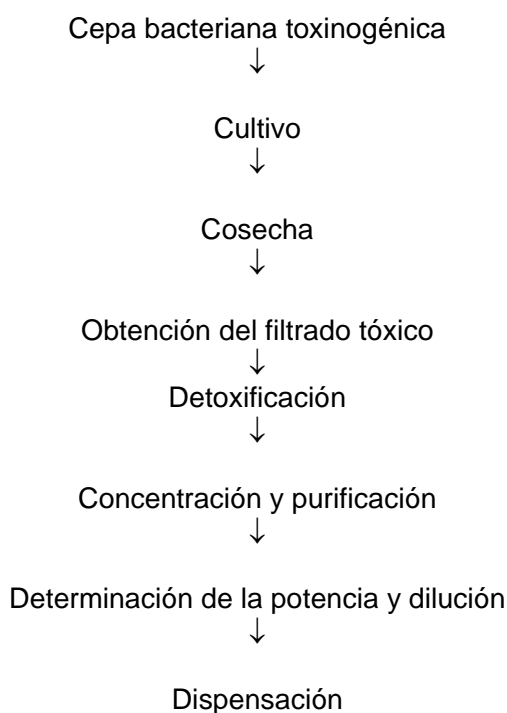
- Vacuna contra la poliomielitis: gérmenes atenuados (Sabin) o gérmenes muertos (Salk).
- Vacuna contra la rabia: gérmenes muertos.

#### 4. Toxoide

El toxoide es una toxina detoxificada capaz de inducir la formación de anticuerpos específicos en el individuo; ya que ha perdido su toxigenicidad pero retiene su inmunogenicidad.

Para su preparación se debe disponer de una cepa toxinogénica, la cual se debe cultivar en un medio en el cual se favorezca la producción de la exotoxina. Luego se cosecha y se separa el filtrado tóxico de las células (por centrifugación o filtración).

El filtrado tóxico se detoxifica (ej. por tratamiento con formaldehído) y luego se concentra y purifica. Se determina su potencia, se lleva a la concentración deseada, en algunos casos se añaden adyuvantes y se dispensa.



Ejemplos:

- Toxoide diftérico
- Toxoide tetánico

#### **CONTROLES REQUERIDOS PARA LOS PRODUCTOS DE INMUNIZACIÓN ACTIVA**

Se realizan para asegurar la potencia e inocuidad del producto.

1. **Identidad:** Pruebas que aseguren que el material contenido en el envase se corresponde con lo indicado en la etiqueta del mismo.
2. **Potencia:** Pruebas específicas para cada producto que indiquen si éste, al ser administrado a un individuo, estimulará una respuesta inmune adecuada.

3. Inocuidad: Pruebas que demuestren que el producto no producirá efectos dañinos cuando se administre adecuadamente.
4. Esterilidad: Pruebas que demuestren la ausencia de organismos vivos en la preparación.
5. Pureza: Pruebas que permiten detectar la ausencia de productos extraños en la preparación (sean o no peligrosos para el individuo o dañinos para el producto).

### **PRECAUCIONES EN EL USO DE PRODUCTOS DE INMUNIZACIÓN ACTIVA**

Los riesgos de accidentes con vacunas o toxoides, han sido reducidos considerablemente a través de las estrictas exigencias de los controles ya descritos. Sin embargo, el uso de estos productos, como de cualquier otro, no está exento de riesgos y es necesario estar en conocimiento de ello para evaluarlos en cada caso particular, tomando en consideración no sólo lo relacionado con el producto a aplicar sino también las condiciones del paciente que impidan, temporal o definitivamente, la utilización del producto. Por ejemplo, durante el embarazo no se recomienda la administración de algunas vacunas, en pacientes inmunosuprimidos está contraindicado el uso de algunas vacunas elaboradas a partir de virus vivos.

En términos generales algunos productos pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las más comunes tenemos:

- a) Reacciones de hipersensibilidad, ocasionadas por vacunas en las que el germen ha sido cultivado en embriones de aves, en personas hipersensibles a proteínas del huevo que pueden estar en pequeñas cantidades en esas vacunas.
- b) Reacciones de hipersensibilidad a inyecciones de refuerzo de toxoides que se presentan en algunos pacientes que previamente han recibido varias dosis del mismo producto.
- c) Reacciones de hipersensibilidad al thimerosal u otro agente que pudiera contener como preservativo el producto, o a trazas de antibióticos utilizados en el proceso de producción.

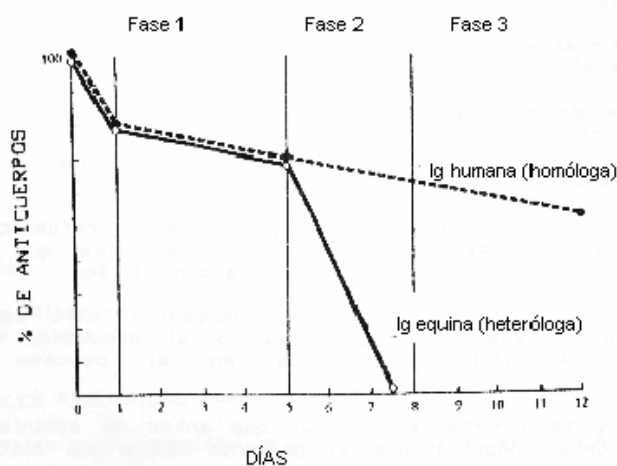
De lo antes dicho es importante recalcar que antes de administrar esos productos se le debe consultar al paciente sobre su historia en relación con reacciones alérgicas y en caso de dudas se le debe practicar las pruebas de piel para descartar la posibilidad de dichas reacciones.

### **PRODUCTOS PARA INMUNIZACIÓN PASIVA**

Son productos que le confieren protección temporal al individuo por la administración de anticuerpos producidos activamente en otro individuo de la misma especie o de una especie diferente.



Cuando el producto contiene anticuerpos que provienen de un individuo de la misma especie, en este caso de origen humano, ya que estamos considerando productos para uso humano, es un producto HOMÓLOGO, si los anticuerpos provienen de otra especie, por ejemplo caballos, se dice que es un producto HETERÓLOGO. Los productos homólogos presentan ventajas sobre los heterólogos, y siempre que sea posible se prefiere el uso de un producto homólogo al de uno heterólogo, ya que con los homólogos se elimina el riesgo de reacciones de hipersensibilidad debidas a proteínas provenientes de especies diferentes. Por



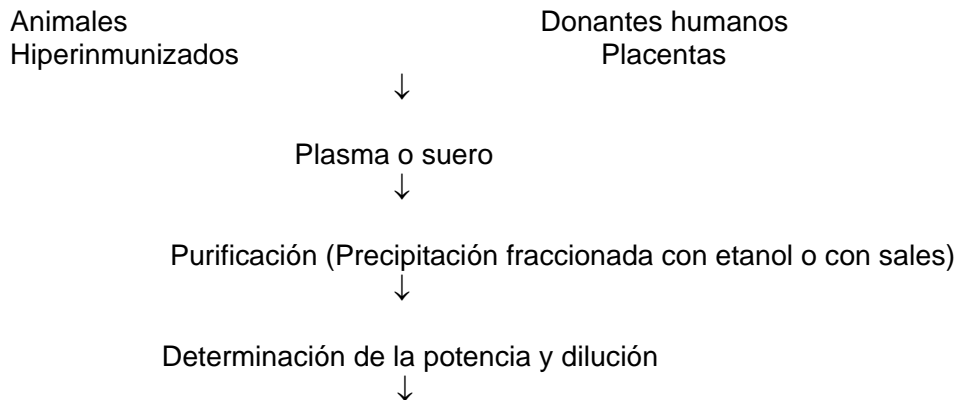
otra parte, su efecto es más duradero porque el producto homólogo es catabolizado más lentamente que el heterólogo.

Comparación esquemática del catabolismo de una preparación de inmunoglobulinas homóloga y heteróloga.

## PREPARACIÓN Y PURIFICACIÓN DE LOS ANTICUERPOS

El plasma (o el suero) obtenido de humanos o animales, se purifica (Por ejemplo, por precipitación con sales) para separar las inmunoglobulinas de las restantes proteínas del suero, que no ejercen ningún efecto protector, pero que aumentan la posibilidad de efectos secundarios.

Se diluye hasta la concentración adecuada, se añaden sustancias estabilizantes, preservativos y se dispensa.



Dispensación

Ejemplos:

- Antitoxina diftérica
- Antitoxina tetánica
- Antitoxina botulínica
- Antiveneno crotálico
- Antiveneno botrópico
- Globulina inmune contra el sarampión
- Gamma Globulina
- Globulina inmune anti Rh

### CONTROLES REQUERIDOS PARA LOS PRODUCTOS DE INMUNIZACIÓN PASIVA

1. Identidad.
2. Potencia.
3. Inocuidad.
4. Esterilidad.
5. Pirógenos: Pruebas para demostrar la ausencia de reacción febril al administrar el producto por vía parenteral.
6. Origen: Pruebas para determinar que la preparación contiene sólo inmunoglobulinas de la especie indicada en el rótulo.
7. Sólidos totales: Ningún producto debe contener más de 20% de sólidos totales (incluye proteínas, preservativos, etc.).

### DIFERENCIAS ENTRE PRODUCTOS DE INMUNIZACIÓN ACTIVA Y PASIVA

	Inmunización activa	Inmunización pasiva
Papel del huésped	Activo	Pasivo
Método de inducción	Administración de antígenos (vacunas, toxoides).	Administración de anticuerpos preformados en individuos de la misma especie o de especies diferentes.
Tiempo necesario para ejercer su efecto	7-14 días	Inmediatamente después de la administración.
Efectividad	Buena	De dudosa a buena, dependiendo de la enfermedad.
Duración de la inmunidad	Meses a años	Pocas semanas

## PELIGROS DEL EMPLEO DE LOS PRODUCTOS PARA INMUNIZACIÓN PASIVA

Riesgos de reacciones de hipersensibilidad por sensibilización a proteínas de especies diferentes (para aquellos productos que son de origen animal).

### PRECAUCIONES EN SU EMPLEO

1. Solamente administrar por vía intravenosa las inmunoglobulinas expresamente elaboradas para tal fin, ya que las otras preparaciones contienen inmunoglobulinas agregadas que pueden provocar reacciones de hipersensibilidad severas.
2. Antes de administrar cualquier producto de origen animal se debe determinar si el paciente es hipersensible. Para ello se debe hacer una prueba intracutánea.
3. Si es imprescindible administrar el producto de origen animal, se debe desensibilizar al individuo inyectando subcutáneamente pequeñas cantidades del producto diluido a intervalos de 15 a 45 minutos, incrementando gradualmente la concentración. Se debe tener epinefrina a mano para ser usada en caso de shock. Este tipo de desensibilización dura sólo unas dos semanas.

## ALMACENAMIENTO Y DEGRADACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Todos los productos biológicos tienden a degradarse durante el almacenamiento. Los factores que incrementan la tasa de degradación son la presencia de humedad, temperaturas de almacenamiento elevadas y tiempos de almacenamiento prolongados.

Generalmente todos los productos biológicos se deben almacenar a temperaturas tan bajas como sea posible entre 2 y 10°C y al abrigo de la luz.

En el siguiente cuadro se presenta la forma de conservación de algunos productos biológicos para inmunización activa y pasiva.

PRODUCTO	TIPO A	TIPO B	TIPO C	TIPO D	TIPO E
<b>VACUNAS</b>					
• BCG				X	
• Cólera	X				
• Difteria tétanos y tosferina (triple)	X				
• Fiebre amarilla					X
• Hepatitis A	X				
• Hepatitis B	X				
• Influenza	X				
• Lechina	X				
• Neumococos		X			
• Parotiditis		X			
• Poliomiелitis (virus inactivados)	X				
• Poliomiелitis (virus vivos atenuados)			X*		

PRODUCTOS BIOLÓGICOS

• Rabia	X				
• Rubéola		X			
• Sarampión		X			
• Sarampión parotiditis y rubéola (trivalente)		X			
• Tifoidea	X				
<b>TOXOIDES</b>					
• Diftérico	X				
• Tetánico	X				
<b>ANTITOXINAS</b>					
• Tetánica	X				
<b>INMUNOGLOBULINAS</b>	X				

**TIPO A:** productos que se conservan a temperaturas entre 2 y 8°C y no se deben congelar.

**TIPO B:** productos que antes de ser reconstituidos, se conservan a temperaturas entre 2 y 8°C. Una vez reconstituidos se deben utilizar inmediatamente y se debe descartar cualquier porción que no se ha utilizado después que han transcurrido 8 horas.

**TIPO C:** productos que se deben mantener congelados. \* no se debe congelar y descongelar en más de 10 oportunidades; cuando esté descongelada se debe mantener entre 2 y 8°C. La vacuna no se debe mantener descongelada por más de 24 horas.

**TIPO D:** productos que antes de ser reconstituidos se conservan a temperaturas entre 2 y 8°C. Una vez reconstituidos se deben utilizar inmediatamente y se debe descartar cualquier porción que no se ha utilizado después que han transcurrido 2 horas.

**TIPO E:** productos que se deben conservar entre -30 y 5°C. Una vez reconstituidos se deben utilizar inmediatamente. La porción no utilizada se puede mantener entre 0 y 5°C sólo durante 1 hora. Nota: Existen algunos productos termoestables (ver indicaciones de conservación de cada producto).

Es importante tener en cuenta que almacenadas bajo la forma apropiada:

- La mayoría de las vacunas bacterianas estériles y los toxoides no muestran una pérdida de potencia significativa en 2 años.
- Las vacunas bacterianas vivas (vacuna BCG) liofilizadas puede esperarse que mantengan su potencia por lo menos durante 2 años, la vacuna reconstituida se debe usar inmediatamente después de su preparación.
- La mayoría de las vacunas virales y rickettsiales elaboradas a partir de gérmenes inactivados, no muestran una pérdida significativa de potencia en un período de 12 a 18 meses.
- Las vacunas virales elaboradas a partir de virus vivos (atenuados) varían en su estabilidad, por ejemplo: La vacuna contra el sarampión (viva atenuada) en forma seca puede mantener su potencia por 12 meses, la vacuna antipolio oral si se conserva a -20°C puede durar 2 años, pero solo 6 meses a 0-4°C.
- Los productos de inmunización pasiva, en forma seca, son bastante estables pero en forma líquida muestran una pérdida progresiva de potencia. Es importante no congelar los productos en forma líquida, ya que pueden sufrir mucha degradación en corto tiempo.

Se ha llamado la **cadena de frío** a un sistema de procedimientos, personal y equipo requerido para mantener los productos, particularmente las vacunas, a temperaturas seguras a todo lo largo del transporte, almacenamiento y distribución desde el fabricante hasta el sitio de vacunación.

De lo señalado anteriormente se desprende la importancia de que el Farmacéutico esté consciente de su responsabilidad en la conservación de estos productos y siga estrictamente, para cada producto en particular, las recomendaciones del fabricante, y exija el cumplimiento de la cadena de frío en todas las fases de distribución del producto.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Madigan M.T, Martingo J. M. y Jack Parker. 2004. Décima Edición. Brock Biología de los Microorganismos Prentice Hall

Roia, F. Agentes Inmunizantes y Antígenos para Diagnósticos Cutáneos. (1995). Remington Farmacia. 19ª edición. Tomo 2. Cap. 81. p.p. 2173-2216. Editorial Médica Panamericana.

Tortora G. J., B. R. Funke and Ch. L. Case 2007. Introducción a la Microbiología 9ª Edición. Editorial Médica Panamericana.

Wistreich and Lechtman. Microbiology. Fifth Edition. (1988). Macmillan Publishing Co.

Luisa Rossi Devivo  
Magaly Pedrique de Aulacio  
Sofía Gutiérrez de Gamboa  
Febrero 1999.  
Revisión 2008

**ACTIVIDADES ADICIONALES**

1. Complete el siguiente cuadro, señalando para cada enfermedad el o algunos de los productos biológicos comerciales que se emplean en nuestro país para la **inmunización activa** de personas susceptibles y señale la composición de cada uno de dichos productos.

<b>Enfermedad</b>	<b>Producto®</b>	<b>Composición</b>
Fiebre amarilla		
Fiebre tifoidea		
Hepatitis A		
Hepatitis B		
Influenza		
Lechina		
Parotiditis		
Polio		
Rabia		
Rubéola		
Sarampión		
Tétanos		
Tuberculosis		
Difteria, tétanos y tosferina (DPT)		

Sarampión, parotiditis y rubéola		
----------------------------------	--	--

2. Complete el siguiente cuadro, señalando para cada enfermedad el o algunos de los productos biológicos comerciales que se emplean en nuestro país para la **inmunización pasiva** de personas susceptibles.

Enfermedad	Producto®
Parotiditis	
Rabia	
Sarampión	
Tétanos	
Tosferina	

3. Investigue cuáles son los principales efectos secundarios que se presentan con el uso de productos de inmunización activa y pasiva.
4. Con respecto a los procesos de inmunización de personas susceptibles ¿cuál cree Ud. que debe ser el papel del farmacéutico dentro de la comunidad.
5. Busca en un diccionario de inglés técnico la traducción al español de las siguientes palabras:

Active Immunity	
Airway constriction	
Atenuation	
Bloods products	
Cough	
Dead cells	



PRODUCTOS BIOLÓGICOS

---

Disorder	
Heat	
Immune response	
Inactivation	
Itching	
Jaundice	
Newborn	
Pain	
Passive immunity	
Serum	
Sneeze	
Toxoid	
Vaccine	
Vials	