



TALLER DE ARMONIZACIÓN DE LAS PRUEBAS DE POTENCIA DE TOXOIDES DIFTÉRICO Y TETÁNICO INCQS. RIO DE JANEIRO, BRASIL, 4 – 6 DE FEBRERO DE 2004

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS PARA LA ARMONIZACIÓN DE LOS MÉTODOS ACTUALES PARA MEDIR POTENCIA

Sesión moderada por Brasil

1. Ningún laboratorio que emplea actualmente la prueba de inmunogenicidad (con frecuencia llamada “NIH”) mostró interés en implementar la prueba de desafío recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), con las siguientes acotaciones:
 - a. La representación de Cuba manifestó que en su caso podría ser necesario implementar la prueba de desafío para recibir la acreditación, por parte de la OMS/OPS, de la producción de algunas vacunas combinadas (DPT, DPT – HB), debido al interés del país por vender estos biológicos al fondo rotatorio de la OPS.
 - b. Los participantes del Instituto Butantan indicaron que hasta el momento no han recibido ninguna instrucción por parte de la OMS, durante el proceso de su acreditación como proveedores del fondo rotatorio de OPS, para que ajusten su metodología de prueba a los requisitos de la OMS. Sin embargo, José Luis Di Fabio de OPS aclaró que en principio cualquier proveedor de vacuna para el fondo rotatorio debe usar las pruebas recomendadas por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS.

2. Se discutieron los detalles de las pruebas empleadas actualmente por cada país presente, consignándolos en una tabla elaborada durante el primer día (Anexo 1). Con base en esas discusiones se llegó a los siguientes acuerdos sobre las pruebas de inmunogenicidad:
 - a. Dosis de inmunización: para las vacunas DPT y TD la dosis de inmunización es de 0.75 mL. Los países que han empleado Td por algún tiempo (México y Brasil) usan una dosis de 0.75 mL para su prueba de potencia. Las participantes de Venezuela verificarán cual es la dosis de inmunización autorizada para la prueba de

potencia de la Td durante su reciente Registro Sanitario, y en base a eso se hará el cambio a 0.75 mL, de ser posible.

- b. Período de inmunización:
 - i. Componente diftérico: todos los países acordaron emplear 4 semanas.
 - ii. Componente tetánico: Brasil y Venezuela trabajarán en la evaluación de la concentración de antitoxina tetánica a las 4, 5 y 6 semanas post-inmunización, para tratar de emplear 4 semanas para ambos componentes (diftérico y tetánico), como lo hacen Cuba y México.
- c. Número de sueros incluidos en la mezcla de prueba:
 - i. Butantan preparará la mezcla de sueros de manera que incluya partes alícuotas de todos los cobayos que sobrevivieron el período de inmunización, en vez de usar el suero proveniente de solo 4 animales.
- d. Método de medición de anticuerpos:
 - i. Mexico y/o Cuba están en la disposición de probar, haciendo uso de la técnica del Lr, sueros provenientes de cobayos inmunizados en países que emplean el método L+ , para evaluar la posibilidad de emplear el método de Lr para medir antitoxina diftérica en todos los países.
 - ii. Se inició la discusión sobre el posible empleo de una prueba límite en lugar de emplear dosis múltiples en el método L+ para la cuantificación exacta del contenido de antitoxina tetánica de las mezclas de suero de cobayo. No se concluyó al respecto por limitaciones de tiempo.

RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS A SEGUIR EN CUANTO A LA INVESTIGACION Y CALIFICACION DE LOS METODOS DE MEDICION DE ANTITOXINAS

Sesión moderada por Chile

3. Los países representados decidieron trabajar en coordinación para evaluar la posibilidad de emplear pruebas "in vitro" para la medición de antitoxinas:
 - a. Se llegó al acuerdo de iniciar las actividades a este respecto con la investigación de la prueba de células VERO para la estimación de antitoxina diftérica (dosis alta de toxina) y de la prueba de ToBI para la estimación de antitoxina tetánica, con la variante en este último caso del empleo de toxoide en vez de toxina.
4. Se acordó la organización de un taller para el personal técnico involucrado en el control de calidad de estos productos, con la finalidad de entrenar al mismo en ambas metodologías:

1º de Julio de 2004

- a. Personas que recibieron el entrenamiento en el RIVM en técnicas “in vitro” colaborarán con la organización del taller.
 - b. Brasil coordinará las actividades relativas al método ToBI y México las relativas al método de células VERO.
 - c. El Dr. Kreeftenberg ofreció el apoyo técnico del NVI para la realización del taller.
 - d. Tanto Brasil (el Instituto Butantan y el INCQS) como México ofrecieron ser la sede para la realización del taller
5. Con respecto a la inclusión de una vacuna control en la prueba de potencia de difteria y tétanos, se acordó que éste es un paso a mediano-largo plazo, que será discutido una vez que finalice el entrenamiento y se implementen las técnicas “in vitro” armonizadas.

RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS A SEGUIR EN CUANTO A LA PRODUCCION DE PATRONES DE REFERENCIA

Sesión moderado por Cuba

6. Células VERO: se propuso el empleo de los patrones regionales de toxina y antitoxina diftérica. México tiene la guarda y custodia de los mismos.
7. ToBI: se propuso el empleo del patrón regional de antitoxina tetánica. Chile posee la guarda y custodia del mismo.
8. Cada país verificará si cuenta con un abasto suficiente de los patrones regionales. En caso contrario, una vez que México y Chile evalúen las cantidades existentes, los patrones serán enviados a solicitud de cada país.
9. Biomanguinhos ofreció suministrar el conjugado a ser empleado para la prueba ToBI.
10. Butantan ofreció suministrar el toxoide tetánico a ser empleado para la prueba ToBI.
11. La antitoxina tetánica necesaria para cubrir las placas de ToBI podría ser proporcionada por Butantan.
12. Una vez que la armonización se haya puesto en práctica, Brasil estará en disposición de distribuir los reactivos mencionados en los puntos 9, 10 y 11.

RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS A SEGUIR EN CUANTO A LA ADOPCION DE METODOS "IN VITRO" COMUNES

Sesión moderada por México

13. Métodos a ser empleados durante el entrenamiento:
 - a. Células VERO (dosis alta de toxina):

México se comprometió a elaborar el procedimiento operativo, a poner en práctica la técnica (para verificar su funcionamiento antes ser dictado el entrenamiento) y a enviar el procedimiento a las personas que han recibido entrenamiento en el RIVM (Biomanguinhos, INCQS, México y Venezuela) y a cualquier otra persona que considere conveniente, para recibir sugerencias.
 - b. ToBI (empleando toxoide tetánico):

Brasil (Butantan) se comprometió a elaborar el procedimiento operativo, a poner en práctica la técnica (para verificar su funcionamiento antes ser dictado el entrenamiento) y a enviar el procedimiento a las personas que han recibido entrenamiento en el RIVM (Biomanguinhos, INCQS, México y Venezuela) y a cualquier otra persona que considere conveniente, para recibir sugerencias.
14. Se incluye un cronograma de actividades en el Anexo 2.