

Fabricación de vacunas en Chile una historia de producción local poco (re)conocida

Fabricación de vacunas en Chile una historia de producción local poco (re)conocida

•••••
 Mirtha Parada¹ y Cecilia Ibarra²

 1 Instituto de Salud Pública de Chile
2 Centro del Ciencias del Clima y la Resiliencia, (CR)2, Universidad de Chile

 Autor para correspondencia: Mirtha Parada, mparada@ispch.cl

•••••
 **RESUMEN**

En un momento en que todo el mundo está esperando una vacuna contra el virus SARS-CoV-2, se cuenta una versión sintetizada de la historia de la producción de vacunas en Chile, siguiendo la huella que algunas han dejado a lo largo del tiempo. Este documento tiene como objetivo contribuir a la reflexión de cómo un país es capaz de producir sus medicamentos con voluntad y recursos propios, y comprender el desarrollo que hay detrás.


Palabras Claves:

Keywords:

•••••
 **ABSTRACT**

At a time when the entire world is waiting for a vaccine against the SARS-CoV-2 virus, a synthesized version of the history of vaccine production in Chile is told, following the trail that some have left across the time. This paper aims to contribute to the reflection of how a country can produce its medicines with Will and own resources and understand the development that is behind.



•••••
Copyright © 2020. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de la *Creative Commons Attribution License (CC BY)*. El uso, distribución o reproducción en otros foros esta permitido, siempre que el/los Autor/es y el/los dueño/s de los derechos de autor sean acreditados y que la publicación original sea citada, en concordancia con la práctica académica aceptada. No usar, distribuir o reproducir si no se cumplen con estos términos.

•••••
Conflicto de interés. Conflictos de interés Las autoras declaran no presentar conflictos de interés respecto de esta investigación y sus resultados. Se ha solicitado autorización a los editores generales del libro "Historia de la Ciencia y la Tecnología en Chile", para usar parte de los contenidos del capítulo de vacunas y poder escribir artículos relacionados, este libro se encuentra en revisión y debiera salir el próximo año, en el se publicará la investigación completa y original.

•••••
Financiamiento. Este trabajo fue financiado por el Instituto de Salud Pública de Chile.

INTRODUCCIÓN

Frente a la emergencia sanitaria que está viviendo nuestro país en particular y el mundo en general, es importante resurgir la discusión de la producción local y en específico de la fabricación de vacunas. Es significativo entonces, conocer acerca de los sueros y vacunas que se produjeron en Chile por más de cien años y los esfuerzos tecnológicos de innovación y desarrollo que se realizaron en este periodo utilizando recursos propios.

Considerando la importancia de conocer la historia de la producción de vacunas en Chile y teniendo en cuenta que esta Institución en alguna medida fue protagonista en este proceso, pues se continuó con la fabricación de vacunas por más de dos décadas antes del cierre de la producción, hemos decidido publicar esta investigación

No hay mucha información disponible de la fabricación de sueros y vacunas en Chile, sólo para las vacunas más emblemáticas existen algunas publicaciones, por lo que se tuvo que recurrir a documentos históricos, que incluyen las Actas del Consejo Técnico del Instituto Bacteriológico (IB), lo que nos permitió obtener una información aproximada de la fecha en que se comenzaron a fabricar sueros y vacunas en Chile y siguiendo la huella que algunas vacunas han dejado a lo largo del tiempo, es posible conocer las Instituciones del Estado que fueron protagonistas en este proceso, las que por orden cronológico fueron: Instituto de Vacuna animal Julio Besnard (IVA-JB), el Instituto de Higiene (IH), el Instituto Bacteriológico (IB) y el Instituto de Salud Pública (ISP).

INICIO, PERMANENCIA Y TÉRMINO DE LA PRODUCCIÓN DE SUEROS Y VACUNAS EN CHILE

A partir de 1886, empezaron a fundarse en distintos países, laboratorios antirrábicos, entre otros, el Laboratorio Pasteur de Buenos Aires. En Chile en el año 1887 en el IVA-JB, que funcionaba en la Quinta Normal, se fabricó la Vacuna Antirrábica de uso veterinario a partir de cepas de Laboratorio Pasteur de Buenos Aires, traídas por el doctor Teodoro Muhm. Esta vacuna se fabrica por más de cincuenta años, ya que se dejó de hacer en 1938 cuando se introduce la vacuna antirrábica fenicada en el IB (1,2,3 y 4).

Otra de las primeras vacunas fabricadas en Chile corresponde a la vacuna antivariólica, que llegó a nuestro país alrededor de 1807 en la forma de un fluido, luego de la expedición filantrópica que transportó en barco desde España a Sudamérica el líquido de las pústulas inoculado en los brazos de un grupo de personas. Los antecedentes han permitido suponer que el fluido se mantuvo por diferentes procedimientos desde su llegada a Chile (5) hasta el año 1887 en que comenzó a fabricarse el suero antivariólico en

el IVA-JB. Este suero se fabricó hasta el año 1929 cuando se creó el IB, donde se produjo la vacuna antivariólica en ternera (6 y 2).

A partir de la creación del Instituto de Higiene en el año 1892 comienza la investigación y el desarrollo de nuevos sueros, como es el caso del suero tuberculina que posteriormente es usado como un reactivo de diagnóstico en la prueba cutánea de la tuberculina (7 y 3). También se desarrolla en los comienzos del IH el suero antidiftérico que mantuvo su producción por un periodo récord de más de ochenta años, pues sólo dejó de producirse en el año 2005 en dependencias del ISP cuando se termina definitivamente con la producción de vacunas en Chile (7, 9, 10, 11 y 12).

Con la creación del IB en el año 1929, comenzaron a fabricarse una serie de sueros para combatir infecciones bacterianas, como es el caso de los sueros en contra de *Clostridium oedematiens* o *Streptococcus pyogenes* (7 y 3), causantes de lesiones necróticas y escarlatina, respectivamente. Los cuales dejaron de producirse alrededor del año 1945, cuando comenzó a usarse la penicilina de forma más masiva. Se enumeran alrededor de siete tipos diferentes de sueros fabricados desde 1929.

Por su parte, la producción de vacunas aumentó con la creación del IB, tanto vacunas bacterianas como virales, por ejemplo, la vacuna contra la escarlatina (3, 7 y 12) y otras vacunas contra infecciones bacterianas como gonorrea o producidas por especies de *Staphylococcus*, *Escherichia coli* o *Haemophilus ducreyi* que generaban distintas enfermedades infecciosas, además de la vacuna contra la peste bubónica o peste negra, producida por la bacteria *Yersinia pestis* (7 y 3). Todas estas vacunas se fabricaron en el IB por más de una década hasta el descubrimiento de la penicilina y el desarrollo de otros antibióticos.

También se destacan algunas vacunas antivirales como la vacuna antigripal que se fabricó en el IB por más de 20 años (3, 4, 7, 13 y 14) y por su puesto la vacuna antivariólica en sus dos formas glicerinada y desecada, fabricadas hasta 1960 y 1978, respectivamente, última fecha correspondiente a la erradicación de la viruela (3, 6 y 15).

Algunas de las vacunas que se fabricaron desde el comienzo del IB permanecieron por más de sesenta años, pues su producción concluyó junto con el cierre de la planta de producción de vacunas en Chile como es el caso de la vacuna Anticoqueluche (*Pertusis*), Antitífica preventiva y curativa (*Salmonella*), Vacuna Anatoxina diftérica (toxoides).

Otro ejemplo relevante corresponde a la vacuna antituberculosa, conocida como BCG, que comenzó a fabricarse en el IB a partir del año 1953 con el apoyo de la directiva de este Instituto, ya que se invirtió en la construcción de un pabellón especial para su fabricación, y se capacitó a profesionales en el extranjero para el desarrollo de la vacuna y de nuevas formas de presentación, dicha vacuna se elaboró hasta el término de la producción en el ISP por un periodo de más de 40 años (16, 17, 18 y 19).

Tal como se había señalado inicialmente la vacuna antirrábica fenicada, que reemplazó la primera vacuna antirrábica, comenzó a fabricarse en 1938 y su producción duró hasta el año 1954 cuando dos Investigadores del IB, Fuenzalida y Palacios, desarrollaron la notable vacuna antirrábica de uso veterinario y humano en 1954 y 1959, respectivamente, las cuales se fabricaron en la sección antirrábica del IB hasta el término de la producción en el ISP. Esta vacuna, además de ser un manifiesto logro de desarrollo local, se exportó durante muchos años a varios países de la región (20, 21, 22, 23, 24 y 25).

Finalmente, en la década de 1960 se comenzaron a fabricarse las vacunas DT adulto, DT infantil y la triple DPT (22, 23, 24, 25 y 26), que también terminaron de producirse con el cierre de la planta de vacunas en el ISP.

ASPECTOS REGULATORIOS DE LAS VACUNAS FABRICADAS EN CHILE

El registro de productos farmacéuticos en Chile comienza en el año 1933 según consta en el primer libro de registro sanitario, que se encuentra a resguardo como bien patrimonial en dependencias del ISP. Aunque ya en el siglo XIX el Estado chileno comienza a tomar medidas en la comercialización y expendio de los medicamentos, es así como en 1886 aparece la primera edición de la farmacopea chilena y se crea el reglamento de boticas (27). Podríamos decir, que el comienzo de la regulación de medicamentos está relacionado con la modificación del código sanitario en el año 1931, en el que aparecen las primeras definiciones de producto medicinal, formas de aprobación y control (28), lo que conduce a la creación del Reglamento sobre especialidades farmacéuticas, aprobado por Resolución N°30 del año 1934.

Tanto vacunas como medicamentos fabricados en Chile por el IB y sus antecesores no fueron sometidos a un registro sanitario, primero porque no existía en el mundo el procedimiento de inscripción sanitaria de los medicamentos y luego probablemente porque este concepto no estaba asentado aún. Lo que no refleja la ausencia de producción ni la falta de rigurosidad de ésta.

Posteriormente las modificaciones y las medidas tomadas por la autoridad sanitaria de un país a través de las Agencias de medicamentos pusieron énfasis en la obligatoriedad del registro para sustentar la calidad, seguridad y eficacia de un producto farmacéutico. En el año 1980 el IB pasó a ser Instituto de Salud Pública y se trasladó desde el Ministerio de Salud el área que autorizaba los registros sanitarios de los productos farmacéuticos y el ISP se vio enfrentado a la disyuntiva de ser juez y parte, pues coexistían en el mismo lugar el productor y el contralor.

De acuerdo con la información recopilada en la base de datos GICONA, es posible saber que ocho vacunas fabricadas desde el IB y que continuaron en el ISP contaron con su respectivo registro sanitario a partir del año 1981, un año después del cambio de ISP a IB y la llegada del área de registro sanitario a este Instituto. Las vacunas con sus respectivos registros que caducaron en el año del cierre de la planta de producción corresponden a:

1. **VACUNA TRIPLE DPT SUSPENSIÓN INYECTABLE** - N°B-1014;
2. **TOXOIDE DIFTERICO TETANICO SUSPENSIÓN INYECTABLE PEDIÁTRICA** - N°B-1071;
3. **VACUNA DIFTERICA-TETANICA SUSPENSIÓN INYECTABLE** - N°B-1069;
4. **VACUNA ANTITIFOIDICA SUSPENSIÓN INYECTABLE** - N°B-1068;
5. **VACUNA ANTITETANICA, USO HUMANO SOLUCIÓN INYECTABLE** - N°B-1067;
6. **TOXOIDE TETANICO ADSORBIDO SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 LF ADULTOS** - N°B-1072;
7. **TUBERCULINA PURIFICADA PPD SOLUCIÓN INYECTABLE** - N°B-1070;
8. **VACUNA ANTIRRABICA TIPO FUENZALIDA PALACIOS** - N°B-1015

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

A partir de la década de 1970 ya no se introdujeron nuevas vacunas al arsenal del IB, probablemente, por las tensiones políticas de esa época y los pensamientos divergentes entre los que valoraban el rol social de la salud pública y el Estado y los que promulgaban visiones económicas neoliberales, que le daban prioridad a la rentabilidad económica y a la privatización de la producción. También en el año 1980 la nueva Constitución de la República, dejó al Estado en un rol subsidiario lo que provocó el desplome de la fabricación estatal de medicamentos. Aunque la producción de vacunas continuó, no hubo inversión en tecnología ni en innovación y desarrollo, provocando finalmente la muerte inminente de la producción de vacunas chilenas.

En Chile se produjeron sueros y vacunas de forma ininterrumpida desde fines del siglo XIX hasta principios del siglo XXI, contabilizando un total de 10 tipos diferentes de sueros y 29 vacunas, dos de las cuales fueron creadas en Chile por investigadores del Instituto Bacteriológico.

En la actualidad, en nuestro país hay producción de vacunas de uso animal en el ámbito privado y solo iniciativas de desarrollo de vacunas para humanos a nivel universitario, un proyecto de la P. Universidad Católica de Chile, en colaboración con el Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia (IMI), ha desarrollado una vacuna contra el Virus Respiratorio Sincicial, la cual en Chile se encuentra en

etapa de estudio clínico, además de otras vacunas a nivel preclínico (29).

En el Instituto de Salud Pública, por su parte, en la Sección Biotecnología del Departamento de Salud Ambiental, existe un grupo de investigación que trabaja en el desarrollo de una vacuna contra *Streptococcus agalactiae* a nivel preclínico (30-31).

Se hace imprescindible reflexionar sobre esta historia y comenzar a pensar en la importancia de la producción local de insumos tan importantes como son las vacunas y los medicamentos. En medio de la pandemia mundial que nos asola se hace perentorio que el Estado chileno y sus investigadores se pongan al servicio del país para comenzar con la fabricación nuevamente.

Agradecimientos: Las autoras agradecen la generosa contribución de las personas entrevistadas que entregaron sus testimonios y compartieron sus archivos personales. Cecilia Ibarra agradece el apoyo a su participación en esta investigación del proyecto FONDAP/CONICYT 15110009.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laval, E., & Lepe, P. (2008). Una visión histórica de la rabia en Chile. *Revista chilena de infectología*, 25(2), S2-S7.
2. Acta IB N°14, 1929.
3. Acta IB N°1, 1936.
4. Acta IB N°20, 1938.
5. Caffarena Barcenilla, P. (2016). Salud pública, vacuna y prevención: La difusión de la vacuna antivariólica en Chile, 1805-1830. *Historia (Santiago)*, 49(2), 347-370.
6. Borgoño D, J. M. (2002). Vacunación antivariólica en Chile. *Revista chilena de infectología*, 19, 60-62.
7. Memoria del ISP, 1892-2009.
8. Acta IB N°9, 1936.
9. Acta IB 19º, 1938.
10. Acta IB N°63, 1938.
11. Acta IB N°65, 1941.
12. Laval, E. (2009). La epidemia de escarlatina del año 1929 en Chile. *Revista chilena de infectología*, 26(2), 168-172.
13. Acta IB N°21, 1929.
14. Acta IB N°45, 1940.
15. Acta IB N° 51, 1940.
16. Acta IB N° 158 de 1952
17. Acta IB N°161 de 1952,
18. Acta IB N°163 de 1953,
19. Actas IB N°1 a 3 de 1960.
20. Álvarez, J. P. (2015). Eduardo Fuenzalida Loyola y su contribución a la lucha contra un enemigo mortal: la familia de los rhabdoviridae, género lyssavirus. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(6), 813-818.;
21. Entrevista profesional 1968-..., testimonio profesional que hizo pruebas de potencia al suero desde los años 1970s;
22. testimonios jefes de producción que van de 1970s al cierre;
23. planilla de producción 2001,
24. plan de acción área producción 2004,
25. fax y oficios 2001-2003 entre departamento de producción y dirección ISP (archivo personal entrevistado)
26. testimonio profesional que hizo pruebas de potencia al suero desde los años 1970s
27. Colegio Químico Farmacéutico y Bioquímico de Chile A.G., Historia de la farmacia en Chile - Santiago, 2008.



28. Código Sanitario (DL N°226) - (art. 178)
29. Kelly M. Cautivo, Susan M. Bueno, Claudia M. Cortes, Aniela Wozniak, Claudia A. Riedel and Alexis M. Kalergis. Efficient Lung Recruitment of Respiratory Syncytial Virus-Specific Th1 Cells Induced by Recombinant Bacillus Calmette-Gue´rin Promotes Virus Clearance and Protects from Infection. *J Immunol* 2010;185;7633-7645. doi:10.4049/jimmunol.0903452
30. Diego A. Diaz-Dinamarca, Carlos Hernandez, Daniel F. Escobar, Daniel A. Soto, Guillermo A. Mu˜noz, Jesu´s F. Badilla, Ricardo A. Manzo, Flavio Carrión, Alexis M. Kalergis and Abel E. Vasquez. Mucosal Vaccination with *Lactococcus lactis*-Secreting Surface Immunological Protein Induces Humoral and Cellular Immune Protection against Group B *Streptococcus* in a Murine Model. *Vaccines* 2020, 8, 146; doi:10.3390/vaccines8020146.
31. D.A. Diaz-Dinamarca, D.A. Soto, Y.Y. Leyton, M.J. Altamirano-Lagos, M.J. Avendaño, A.M. Kalergis, A.E. Vasquez. Oral vaccine based on a surface immunogenic protein mixed with alum promotes a decrease in *Streptococcus agalactiae* vaginal colonization in a mouse model. *Molecular Immunology* 103 (2018) 63–70. doi.org/10.1016/j.molimm.2018.08.028