



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



**GENERALIDADES SOBRE LAS
VACUNAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA:
ESTUDIO MONOGRÁFICO DE LA VACUNA
CONTRA EL SARAMPIÓN**

CARMEN MEJÍAS PADILLA



FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

**GENERALIDADES SOBRE LAS VACUNAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA:
ESTUDIO MONOGRÁFICO DE LA VACUNA CONTRA EL SARAMPIÓN**

CARMEN MEJÍAS PADILLA

TIPOLOGÍA DE PROYECTO: BIBLIOGRÁFICO

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

TUTOR: DOCTOR JUAN MANUEL GINÉS DORADO

Lugar de presentación: Facultad de Farmacia

Fecha de presentación: julio 2019

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AEA: Agencia Española del Aluminio

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AEP: Asociación Española de Pediatría

AEV: Agencia Española de Vacunología

Anticuerpo: Ac

Antígeno: Ag

CAV-AEP: Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría

CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

ID: intradérmica

IM: intramuscular

IVS: Institute for Vaccine Safety

MEM: Medio Mínimo Esencial

M-M-RVAXPRO[®]: M-M-RVAXPRO, polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada

OMS: Organización Mundial de la Salud

RFE: Real Farmacopea Española

SC: subcutánea

P.a.: principio activo

Priorix[®]: Priorix, polvo y disolvente en jeringa precargada para solución inyectable

ProQuad[®]: ProQuad, polvo y disolvente para suspensión inyectable en una jeringa precargada

TAC: Titular de la Autorización de Comercialización

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Vacunas comercializadas en España que incluyen el componente del sarampión

Anexo 2. Composición cuantitativa del MEM

Anexo 3. Composición cuantitativa del medio 199

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Diferencias entre vacunas vivas o atenuadas y vacunas muertas o inactivadas
- Tabla 2. Clasificación de las vacunas comercializadas en España
- Tabla 3. Calendario vacunal Andalucía 2018
- Tabla 4. Formulación de las diversas vacunas recogidas en la AEMPS contra el sarampión. Los excipientes exclusivos de ProQuad[®] se encuentran con un asterisco

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Esquema de la clasificación de las vacunas
- Figura 2. Virus del sarampión
- Figura 3. Distribución porcentual de las vacunas recogidas en la AEMPS según su situación
- Figura 4. Distribución de las vacunas recogidas en la AEMPS según su naturaleza
- Figura 5. Distribución porcentual de las vacunas recogidas en la AEMPS según su vía de administración
- Figura 6. Distribución de las vacunas recogidas en la AEMPS según su forma farmacéutica
- Figura 7. Distribución porcentual de las vacunas recogidas en la AEMPS en función de ser o no de preparación extemporánea
- Figura 8. Ampollas
- Figura 9. Viales
- Figura 10. Jeringas precargadas
- Figura 11. Pluma
- Figura 12. Viales y ampollas
- Figura 13. Vial, conector jeringa-vial y jeringa precargada
- Figura 14. Esquema de dos viales y sistema de transferencia para viales con respiradero estéril
- Figura 15. Vial de doble cámara
- Figura 16. Dos jeringas precargadas y su conector
- Figura 17. Distribución de las vacunas recogidas en la AEMPS según el dispositivo para su administración
- Figura 18. Ciclo de liofilización dividido en tres etapas: congelado, secado primario y secado secundario. La línea punteada corresponde a la temperatura del producto

RESUMEN

La vacunación es, en la historia de la medicina, uno de los sucesos más significativos, que tras los años, ha permitido una reducción de la mortalidad infantil y la erradicación de enfermedades. Sin embargo, con el apogeo de los denominados grupos “antivacunas” ha aumentado la incidencia de enfermedades infecciosas, entre ellas, el sarampión, cuya erradicación no ha sido posible para el año 2015, objetivo propuesto por la Organización Mundial de la Salud.

En el presente trabajo, además de una revisión bibliográfica para situar el tema, se ha realizado una recopilación sobre las posibilidades existentes en el mercado español de las diferentes vacunas a disposición del profesional sanitario recogidas en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Los resultados obtenidos de las fichas técnicas de los medicamentos, han sido analizados, posteriormente, para extraer conclusiones respecto a diferentes aspectos: tipo de forma farmacéutica, vía de administración, dispositivo para su administración, etc. Además, se han analizado las formulaciones de las vacunas existentes contra el sarampión, haciendo hincapié en los diversos excipientes que contienen: crioprotectores, modificadores de la temperatura de colapso, agentes de carga, lioprotectores, modificadores de pH, medios de cultivo, etc.

Los resultados muestran que la mayoría de las vacunas comercializadas en España se presentan en forma de suspensión, para ser administrada vía intramuscular, gracias a una jeringa precargada. También se ha llegado a la conclusión de que todas las vacunas existentes del sarampión son combinadas, producidas a partir de virus vivos o atenuados y se presentan en forma de polvo liofilizado en vial y vehículo en jeringa precargada, por lo que son de preparación extemporáneas.

Palabras claves: vacuna, sarampión, liofilización, AEMPS, formulación.

ABSTRACT

In the history of medicine, vaccination is one of the most important events, which over the years has allowed a reduction in infant mortality and the eradication of diseases. However, with the apogee of the so-called "anti-vaccine" groups has increased the incidence of infectious diseases, including measles, whose eradication is not possible by the year 2015, not achieving the objective proposed by the World Health Organization.

This work is a bibliographic review and a compilation about the existing possibilities in Spain of different vaccines available to health professionals collected at the Spanish Agency of Medicines and Health Products. The results have been obtained from the medicine data sheets and have been analyzed later with the purpose of drawing conclusions from different aspects: type of dosage form, way of administration, device for its administration, etc. In addition, we have analyzed formulations of existing measles vaccines, by emphasizing different excipients which contain: cryoprotectants, collapse temperature modifiers, bulking agents, lyoprotectants, pH modifiers, culture media, etc.

The results show that the majority of vaccines marketed in Spain are suspensions, to be administered by an intramuscular injection, with a prefilled syringe. In addition, the conclusion that all existing measles vaccines are combined has been reached. They are produced from living or attenuated virus which are present in a lyophilized powder vial and the vehicle is in a pre-filled syringe, so they are extemporaneous preparations.

Key words: vaccine, measles, lyophilization, AEMPS, formulation.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. ¿Qué son las vacunas?	4
1.2. Antecedentes históricos	4
1.3. Inmunidad e inmunización activa y pasiva	5
1.4. Clasificación de las vacunas	6
1. 5. Calendario vacunal	8
1.6. Requisitos de las vacunas	9
1.7. Conservación.....	9
1.8. Vacuna contra el sarampión	10
1.9. Movimientos antivacunas.....	11
2. OBJETIVOS	13
3. MATERIALES Y MÉTODOS	13
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
4.1. VACUNAS REGISTRADAS EN CIMA	14
4.1.1. VACUNAS AUTORIZADAS / REVOCADAS / SUSPENDIDAS	14
4.1.2. VACUNAS BIOSIMILARES	15
4.1.3. VACUNAS SEGÚN SU NATURALEZA	15
4.1.4. VACUNAS SEGÚN SU VÍA DE ADMINISTRACIÓN	16
4.1.5. VACUNAS SEGÚN SU FORMA FARMACÉUTICA	18
4.1.5.1. Sistema fisicoquímico	18
4.1.5.2. Dispositivo para su administración.....	19
4.2. ESTUDIO MONOGRÁFICO DE LA VACUNA CONTRA EL SARAMPIÓN	25
4.2.1. GENERALIDADES SOBRE LAS FORMULACIONES	25
4.2.2. FORMULACIÓN DE LAS VACUNAS CONTRA EL SARAMPIÓN	28
4.2.3. ESTRATEGIAS FUTURAS	32
5. CONCLUSIONES	33
6. BIBLIOGRAFÍA	34
7. ANEXOS	38

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ¿Qué son las vacunas?

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se entiende por vacuna “cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad, estimulando la producción de anticuerpos (Ac)”, además, las vacunas son productos biológicos, ya que proceden de organismos vivos (OMS, 2019). Se incluyen en la legislación española dentro del grupo de medicamentos especiales. De acuerdo con lo dispuesto en la orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, las vacunas son medicamentos no sustituibles, es decir, el farmacéutico en caso de urgente necesidad y/o desabastecimiento no puede cambiar en el acto de la dispensación el medicamento recetado por otro con el mismo principio activo (p.a.), misma dosis e igual indicación terapéutica sin la autorización expresa del médico.

Por lo tanto, la vacunación es el proceso de administración de un microorganismo, una parte de él, o un producto derivado del mismo, a una persona sana susceptible de contraer una determinada enfermedad, con el objetivo de producir una respuesta inmunológica específica y similar a la infección natural que produciría el microorganismo, pero sin riesgo para la persona que se vacuna. El fin de la vacunación es que se produzca una inmunización activa para así proteger al organismo contra posteriores exposiciones al microorganismo (Cauerhff et al., 2007).

1.2. Antecedentes históricos

La vacunación es uno de los logros más importantes de la salud pública, ya que desde el descubrimiento de las primeras vacunas la mortalidad relacionada con enfermedades infecciosas ha disminuido, dejando de ser la primera causa de muerte en el mundo y siendo sustituidas por las enfermedades crónicas. Además, gracias a ella, se ha reducido la incidencia de estas enfermedades y, por lo tanto, el coste debido al tratamiento (Cauerhff et al., 2007). También con su utilización se ha logrado la erradicación de enfermedades infecciosas, como es el caso de la viruela (López-Goñi e Iturbide, 2017).

La información más antigua que existe sobre preparados cuya función era similar a las vacunas se remonta al siglo VII, donde el veneno de serpiente era utilizado por budistas indios, los cuales intentaban hacerse inmunes frente a los efectos adversos de éste.

El primer producto que podemos considerar vacuna se puede atribuir a Edward Jenner, un médico inglés, al descubrir que las personas que habían contraído previamente infección por el virus de la viruela vacuno, no se veían afectadas por el virus de la viruela humano. El 14 de mayo de 1796 decide inocular a James Phipps la ninfa obtenida de una pústula de la ordeñadora Sarah Nelmes y, posteriormente, inocularle el virus de la viruela humana. James Phipps no enfermó, por lo que el procedimiento de vacunación había sido eficaz y decide publicar los resultados en 1798 en *Variolae Vaccinae*.

En 1885, Louis Pasteur, un biólogo y químico francés, descubrió la vacuna contra la rabia humana. La vacuna contra el cólera es hallada el mismo año por Jaime Ferrán, un bacteriólogo español.

Sin embargo, al principio, la preparación y uso de estas vacunas se realizaba de un modo tradicional sin tener en cuenta diversos requisitos, como la esterilidad, lo que causó algunos accidentes (Corcho et al., 2000).

1.3. Inmunidad e inmunización activa y pasiva

La inmunidad es el estado de resistencia natural o adquirida que poseen los diferentes organismos frente a determinadas enfermedades, y por tanto, la inmunización es el proceso de inducción de inmunidad artificial, a través de la administración de un agente, para generar una respuesta inmune. Esta inmunidad se consigue gracias a la respuesta inmunológica, que es el método de defensa del organismo frente a las distintas amenazas, ya que reconoce a antígenos (Ag) que pertenecen al agente causante de la lesión y crea Ac. Podemos pues, diferenciar dos tipos de inmunidad, la congénita, que se adquiere desde el nacimiento, y la adquirida, que se puede dividir en dos: activa y pasiva.

La inmunidad pasiva induce protección debido a la transferencia de Ac y no requiere la exposición al Ag para desarrollar la inmunidad, lo cual da una inmunidad inmediata y transitoria. Dentro de esta inmunidad hay dos tipos: la innata, debido a la transferencia de inmunidad materna a través de la placenta y la leche materna, o la adquirida, que es la inmunidad debida a la administración de elementos del sistema inmune (Ac o inmunoglobulinas) que son específicos para un Ag, ya que es el propio agente el que aporta inmunización. Los agentes que inducen inmunidad pasiva tienen efecto inmediato, pero poco duradero.

La inmunidad activa induce protección por la activación del sistema inmune del organismo y requiere la exposición al Ag para desarrollar la inmunidad. Es una inmunidad a medio plazo y de larga duración gracias a la memoria inmunológica. Dentro de esta inmunidad hay dos tipos: la innata, que se adquiere debido a la infección con un agente patógeno, y la adquirida, debido a la administración de un Ag conocido, la cual se obtiene gracias a la vacunación, ya que el agente provoca que el organismo lleve a cabo una respuesta inmune tras la administración del Ag, pero sin tantos efectos adversos como si tuviera la enfermedad. En esta inmunidad tardan en manifestarse sus efectos, pero éstos son duraderos. Según lo expuesto anteriormente, las vacunas son preparados que aportan inmunidad activa adquirida (Cauerhff et al., 2007).

1.4. Clasificación de las vacunas

Las vacunas se pueden clasificar en base a un criterio microbiológico o un criterio sanitario. Las diferentes posibilidades se recogen en la Figura 1.

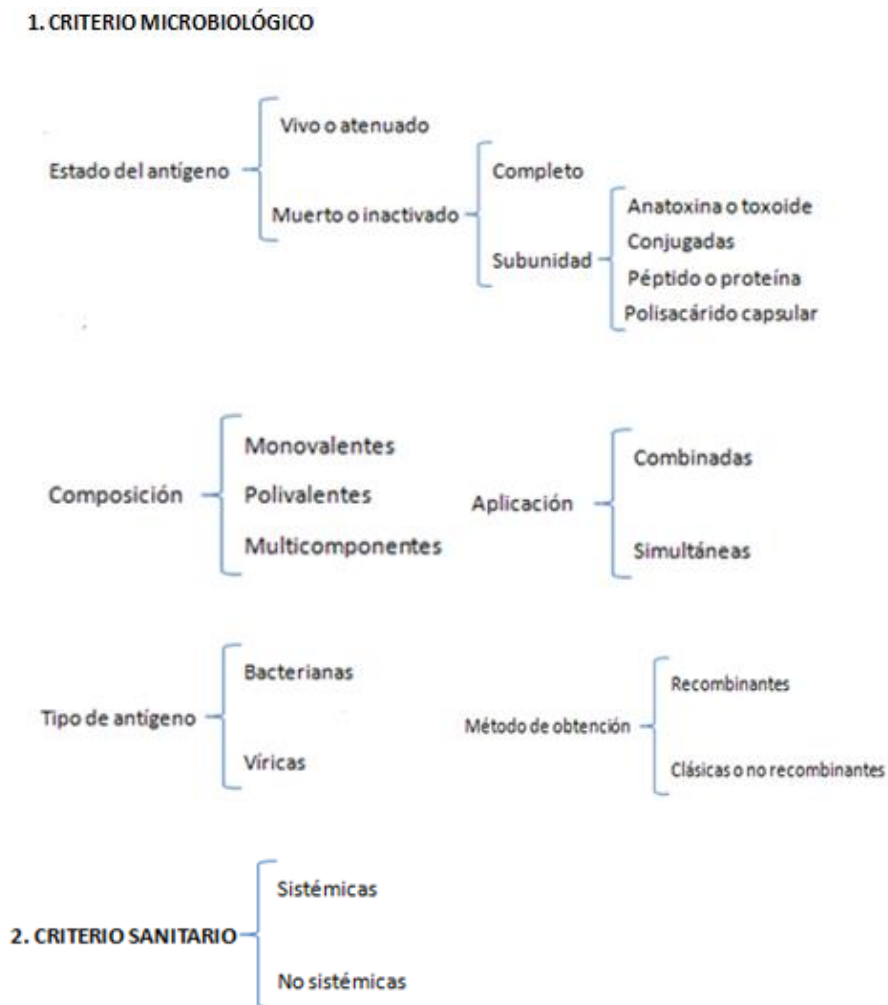


Figura 1. Esquema de la clasificación de las vacunas

En las Tablas 1 y 2 se recogen algunos aspectos interesantes sobre las vacunas comercializadas en España.

Tabla 1. Diferencias entre vacunas vivas o atenuadas y vacunas muertas o inactivadas

VACUNAS VIVAS O ATENUADAS	VACUNAS MUERTAS O INACTIVADAS
Inestables y reactógenas	Fácil fabricación y menos reactógenas
Mínimo número de dosis	Varias dosis de recuerdo
Protección a largo plazo	Menos inmunógenas
Microorganismos mutados que han perdido su virulencia	Precisan adyuvantes
Infección inaparente o con síntomas mínimos	Bien toleradas y muy seguras

Tabla 2. Clasificación de las vacunas comercializadas en España (AEV, 2019)

TIPOS DE VACUNAS		VACUNAS VIVAS O ATENUADAS	VACUNAS MUERTAS O INACTIVADAS
VÍRICAS	Enteras	-Poliomielitis oral (no disponible en España) -Fiebre amarilla -Rotavirus -Sarampión-rubeola-parotiditis -Varicela	-Poliomielitis inyectable -Encefalitis transmitida por garrapatas -Encefalitis japonesa -Hepatitis A -Rabia
	Subunidad		-Gripe fraccionada o de subunidades -Hepatitis B -Virus del papiloma humano
BACTERIANAS	Acelulares		-Tos ferina acelular
	Conjugadas		- <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B -Neumococo C y ACWY -Neumococo 10 y 13 valentes
	Completas	-Tuberculosis (no disponible en España) -Fiebre tifoidea oral	-Cólera oral
	Polisacáridos capsulares		-Fiebre tifoidea parenteral -Neumococo 23 valente
	Proteínas de superficie		-Meningococo B
	Toxoides		-Difteria -Tétanos

1.5. Calendario vacunal

Los recién nacidos poseen un sistema inmune inmaduro, por lo que su eficacia es menor para protegerlos frente a determinadas infecciones, y será necesario la utilización de vacunas para reducir la susceptibilidad a ciertas enfermedades. Debido a la importancia que han demostrado tener las vacunas, se han desarrollado en España diversos calendarios de vacunación en las distintas Comunidades Autónomas. En 2013, se comenzó un proyecto para la unificación nacional, pero el calendario propuesto era, según los expertos, muy básico y por lo tanto inadecuado, y por ello, no existe un calendario común a toda España. Así, algunas comunidades lo complementan con unas vacunas y otras comunidades lo complementan con otras, según su criterio (CAV-AEP, 2019).

Estos calendarios se han creado con el fin de prevenir el contagio de infecciones a la población, debido a que en una comunidad con un elevado número de sujetos protegidos por la vacunación, el efecto protector puede extenderse a personas no vacunadas, originando inmunidad de grupo, colectiva o de rebaño, gracias a que se evita que el patógeno se propague en la población.

El calendario está sometido a continuos cambios y actualizaciones, para adaptarse a la situación epidemiológica de las enfermedades inmunoprevenibles. El calendario vacunal de Andalucía del año 2018 se encuentra recogido en la Tabla 3.

Tabla 3. Calendario vacunal Andalucía 2018 (AEV, 2019)

	2m	4m	11m	12m	15m	3a	6a	12a	14 ^º
Andalucía	VHB	VHB	VHB	MenC	Var	SRP	Tdpa/	MenC	Td
(enero 2017)	DTPa	DTPa	DTPa	SRP		Var*	Var-2d***	Var-2d***	
	Hib	Hib	Hib				VPH-2d	VPH-2d	
	VPI	VPI	VPI						
	VNC	VNC	VNC						
		MenC							

*Segunda dosis para los vacunados a los 15 meses. **Cuando lleguen a los 6 años los nacidos a partir de enero de 2017. ***Si no está vacunado ni pasó la varicela.

DTPa – Difteria, tétanos y tos ferina acelular	Var – Varicela
Hib – <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	VHB – Hepatitis B
MenC – Meningococo C	VNC – Neumococo conjugada
SRP – Sarampión, rubeola y parotiditis	VPH – Virus del papiloma humano (solo niñas)
Td – Tétanos y difteria de adulto	VPI – Polio inyectable
Tdpa – Tétanos, difteria y tos ferina de baja carga antigénica	

La justificación de la existencia de un calendario vacunal es que la mayoría de las vacunas son sistemáticas, es decir, presentan un interés individual y comunitario, con lo cual el objetivo es administrarlas a toda la población (excepto que la vacunación se encuentre contraindicada), dentro de los programas de Salud Pública para que así exista seguridad respecto a niveles adecuados de inmunidad colectiva frente a las diversas enfermedades.

Algunos consejos sobre utilización de las vacunas son comprobar las características del producto que se va a administrar: vía, modo y lugar de administración, fecha de caducidad, aspecto físico: si la vacuna presenta turbidez, cambios de color o floculación no deberán administrarse. La mayoría de vacunas liofilizadas tienen una validez limitada una vez reconstituidas. Durante el embarazo, de estar indicada la vacunación, debe evitarse su aplicación en el primer trimestre de embarazo. La mayoría de las reacciones adversas son leves o moderadas: fiebre, dolor o enrojecimiento y edema del punto de punción (AEV, 2019).

1.6. Requisitos de las vacunas

Como todo medicamento, las vacunas deben ser eficaces, seguras, eficientes, efectivas, estables y baratas. Además, las vacunas deben ser inmunógenas y también garantizar que la respuesta inmune que se crea en el organismo sea duradera (López-Goñi e Iturbide, 2017).

Las características de una vacuna ideal sería que fuera 100% eficaz en individuos de cualquier edad, una sola administración y protección para toda la vida, no debe provocar reacciones adversas, estable a la temperatura, luz y transporte, con una fácil vía de administración a ser posible la oral, disponible en cantidades ilimitadas y con el menor coste posible (AEV, 2019).

1.7. Conservación

Como hemos visto, las vacunas son productos biológicos, y por tanto, pueden perder su actividad si no se cumplen las recomendaciones de conservación y manipulación. En la mayoría de casos, la pérdida de potencia de una vacuna no se traduce en un cambio de aspecto de la misma, por lo que es fundamental el control de la temperatura como única forma de asegurar que las vacunas que se administran van a ser eficaces.

La cadena de frío es el sistema de conservación, almacenamiento, manejo, transporte y distribución de las vacunas que permite conservar su eficacia desde que sale del laboratorio que la fabrica hasta el lugar donde se va a administrar. La temperatura ideal de conservación de las vacunas comercializadas en España es de entre +2°C y +8°C, aunque las vacunas de virus vivos, como es el caso de la vacuna del sarampión, son las más termolábiles. Para mantener

esta cadena de frío es muy importante la educación del personal, tener controlado el buen funcionamiento del frigorífico, el lugar de colocación de las vacunas en el frigorífico, mantener la cadena de frío durante la administración, transporte de vacunas y tener cuidado cuando se producen averías y cortes de luz. Algunas vacunas también pierden su eficacia cuando se exponen a temperaturas inferiores a 0°C, como en el caso de las vacunas bacterianas, que cuando se congelan floculan, con lo que se produce un aumento de tamaño y cantidad del precipitado de la vacuna. Las alteraciones que sufren las vacunas por aumento de la temperatura de conservación o por congelación son irreversibles (AEV, 2019).

1.8. Vacuna contra el sarampión

El sarampión es una enfermedad infecciosa causada por un virus de ARN que pertenece al género *Morbillivirus*, de la familia *Paramixoviridae* (Figura 2). Es una enfermedad exantémica característica de la edad pediátrica. Esta patología presenta diversos síntomas según el periodo clínico en el que se encuentre la enfermedad, sin embargo, los más comunes son fiebre, exantema maculopapuloso de color rojo-violáceo, malestar general, manchas de Koplik, alteraciones oculares, nasales y orales con un cierto abotargamiento de la cara configurando la llamada facies sarampionosa (Domínguez-García y Borràs-López, 2008). Es una de las enfermedades con mayor facilidad a la hora de la transmisión por contacto directo o por el aire, y sigue siendo muy frecuente en niños pequeños en países en vías de desarrollo. Además, no existe ningún tratamiento antiviral para este virus (López-Goñi e Iturbide, 2017).

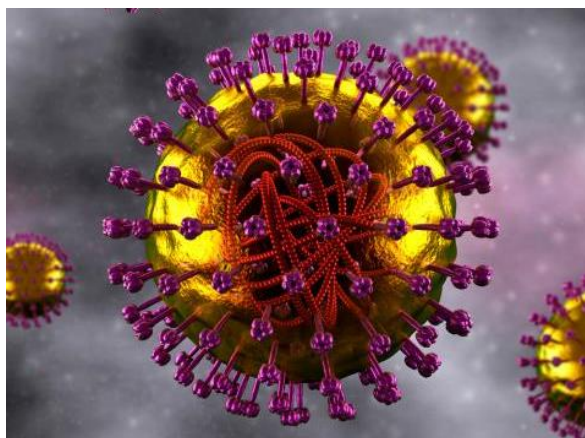


Figura 2. Virus del sarampión (<https://www.webconsultas.com/sarampion/causa-del-sarampion-697>)

La principal vacuna actualmente comercializada en España para inmunizar frente al sarampión en los calendarios de vacunación es la triple vírica, la cual también inmuniza frente a rubeola y parotiditis (CIMA, 2019). Al principio, tras aislarse el virus causante del sarampión y conseguirse su cultivo en tejidos tisulares, se comercializaron dos tipos de vacunas: muertas o

inactivadas y vivas o atenuadas.

En la infección natural causada por el virus del sarampión se activan, sobre todo, los linfocitos Th2 ya que da buena respuesta inmunológica frente a los Ag H, F y N, niveles bajos de hipersensibilidad retardada a los Ag víricos, la cual está mediada por linfocitos Th1, y la debilidad y transitoriedad de la inmunosupresión.

La vacuna viva o atenuada daba una respuesta de Ac similar a la infección natural, aunque de menor intensidad y con inmunosupresión aún más transitoria. Sin embargo, la vacuna muerta o inactivada daba lugar a buenos niveles de respuesta inmunitaria pero era transitoria frente a Ag H y M, bajos niveles de Ac anti-N y no había respuesta inmunitaria frente a Ag F y P, alta hipersensibilidad retardada a los Ag víricos medida por la prueba de la tuberculina, patrón que sugería una mayor respuesta frente a los linfocitos.

Por lo tanto, las dos vacunas estimularían la inmunidad mediada por linfocitos, pero de dos formas diferentes con respuestas distintas, lo que explica la protección parcial dada por la vacuna muerta o inactivada. Esta vacuna presentaba menores efectos secundarios al no estar formada por virus vivos pero las personas vacunadas con ella podrían contraer la enfermedad y presentar peores síntomas debido a la reacción de hipersensibilidad retardada. Con lo cual, todas las vacunas inactivadas fueron retiradas del mercado poco después de su comercialización. Por este motivo, la vacuna triple vírica comercializada actualmente pertenece a las vacunas víricas vivas o atenuadas (Domínguez-García y Borràs-López, 2008).

1.9. Movimientos antivacunas

Desde el comienzo de la vacunación, han existido grupos de personas que se han posicionado en contra de esta práctica debido a razones religiosas, a la limitación de la libertad individual o, simplemente, por ser una práctica novedosa. En los últimos años, el número de personas que se encuentran en estos grupos de oposición a la vacunación ha aumentado su visibilidad debido a la capacidad de Internet de difundir información, surgiendo así los denominados grupos “antivacunas” que ponen en duda la necesidad y la seguridad de la inmunización y argumentan que la vacunación viola los derechos individuales (López-Goñi e Iturbide, 2017).

Uno de los mayores motivos de rechazo de las vacunas es la relación creada entre la vacunación con la vacuna triple vírica y el autismo. Existen dos teorías para justificar su actitud:

La primera teoría se basa en que las personas que se vacunaban estaban sobreexpuestas al mercurio del tiomersal o timerosal que contenían las vacunas, el cual se utilizaba como

conservante ya que tiene acción bactericida. La causa de esta asociación radica en que los síntomas del autismo y de la intoxicación por mercurio son muy similares (Roque-Valdés, 2010). El tiomerosal es un derivado etilado del mercurio y no metilado y los datos indican que el perfil farmacocinético (metabolismo, distribución en los tejidos y excreción) son diferentes del etilmercurio y del metilmercurio. Así, la semivida del etilmercurio es menor que la del metilmercurio, por lo que la exposición al mercurio en la sangre es más breve. Además, el etilmercurio se excreta por vía intestinal, sin embargo, el metilmercurio, se acumula en el organismo (OMS, 2006).

La segunda teoría se fundamenta en el argumento Wakefield. Este argumento trata sobre un artículo científico de la revista *The Lancet* denominado "Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children", publicado el 28 de febrero de 1998 por un médico, Wakefield, en el cual se relacionaba la vacuna triple vírica con el desarrollo de autismo en niños. Este estudio se realizó con 12 niños, de los cuales 8, tras la administración de la vacuna, presentaron problemas de comportamiento (Wakefield et al., 1998). El tema causó mucho revuelo, sin embargo, al tiempo se descubrió que los resultados habían sido falsificados por su autor con lo cual éstos no eran fiables. Este investigador postulaba que la vacuna triple vírica daba lugar a mecanismos autoinmunes, resultando en una respuesta inflamatoria del intestino delgado, el cual aumentaría su permeabilidad y se absorberían sustancias tóxicas que en condiciones normales no lo harían, concretamente, opiáceos externos, como las beta endorfinas, que desempeñan un amplio papel en la modulación de la conducta humana (Roque-Valdés, 2010).

Últimamente, han aumentado el número de grupos antivacunas, lo que ha llevado a que se den brotes epidémicos de enfermedades infecciosas, como es el caso en Europa del sarampión (OMS, 2019). Se estima que, gracias a las vacunas, desde 1963 se han prevenido 35 millones de casos de sarampión en Estados Unidos. En Europa, se fijó el año 2015 como fecha para la erradicación del sarampión, pero no ha sido posible, ya que en Reino Unido se ha vuelto a declarar el sarampión como endémico debido al movimiento antivacuna (López-Goñi e Iturbide, 2017).

Por todo esto, Galicia se está planteando unirse a Extremadura y Castilla y León en exigir que los niños estén vacunados para poder asistir a escuelas infantiles, aunque la Asociación Española de Pediatría (AEP) no considera necesario que España cambie su sistema de vacunación haciéndolo obligatorio, porque las coberturas son buenas y esta exigencia puede provocar un rechazo de la población (Vizoso, 2019).

2. OBJETIVOS

El presente trabajo se ha elaborado con un doble objetivo:

1. Obtener información sobre las diferentes posibilidades existentes en el mercado español a disposición del profesional sanitario en cuanto a diferentes aspectos tecnofarmacéuticos de las vacunas: vía de administración, forma farmacéutica, p.a. y dispositivo para su administración.
2. Realizar un estudio monográfico sobre las diferentes vacunas existentes contra el sarampión, haciendo especial hincapié en el análisis de sus formulaciones.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

El proceso de documentación de este trabajo se ha realizado empleando bases de datos como PubMed, artículos de revistas, tesis doctorales, textos electrónicos, libros en papel y páginas web a partir de febrero y hasta mayo de 2019.

En un principio, la búsqueda inicial se centró en información general actual sobre vacunas para obtener un conocimiento del volumen de información existente sobre esta materia, utilizando como palabra clave “vaccine”. Y, posteriormente, la búsqueda se centró en las vacunas existentes para evitar la infección por el virus del sarampión, utilizando como palabras claves “measles” y “vaccine”.

Seguidamente, se ha utilizado la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y a partir de su sección de vacunas, se ha podido obtener el listado de las diferentes vacunas recogidas en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), y así poder sacar información de sus fichas técnicas, que en principio constituyen el primer objetivo del trabajo.

Para finalizar, gracias a las fichas técnicas de las vacunas comercializadas contra el sarampión, se elaboraron tablas con sus formulaciones, las cuales se analizaron y, a partir de ellas, se extrajeron las conclusiones del segundo objetivo del trabajo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Vacunas registradas en CIMA

4.1.1. Vacunas autorizadas/revocadas/suspendidas

En el apartado “medicamentos de uso humano” de la página web de la AEMPS, hay una sección dedicada a las vacunas, en la cual aparece un enlace titulado “lista de los códigos nacionales de las vacunas”, dentro del apartado vacunas de uso humano autorizadas en España, que nos redirecciona a la página web del CIMA y, en la que aparecen 176 vacunas, de las cuales 128 se encuentran autorizadas actualmente en España. Sin embargo, 39 de ellas se encuentran revocadas, esto quiere decir que están suspendidas de forma indefinida en todos sus formatos tras ser anulada su comercialización. También se puede dar la situación de suspensión temporal, la cual es establecida por el titular de la autorización de comercialización (TAC) y por la AEMPS, en cuyo caso se encuentran las 9 vacunas restantes (CIMA, 2019). En la Figura 3 se muestran estos datos en forma de porcentaje.

De todas formas, debemos aclarar que dentro de los medicamentos autorizados pueden darse dos casos, que estén comercializados, lo cual es lo más habitual, o que el medicamento esté autorizado pero no comercializado. Esta situación se produce cuando le falta notificar la fecha de puesta en el mercado del primer lote y la comunicación de comercialización efectiva, requisitos indispensables para que un medicamento autorizado pase a ser comercializado (AEMPS, 2019).

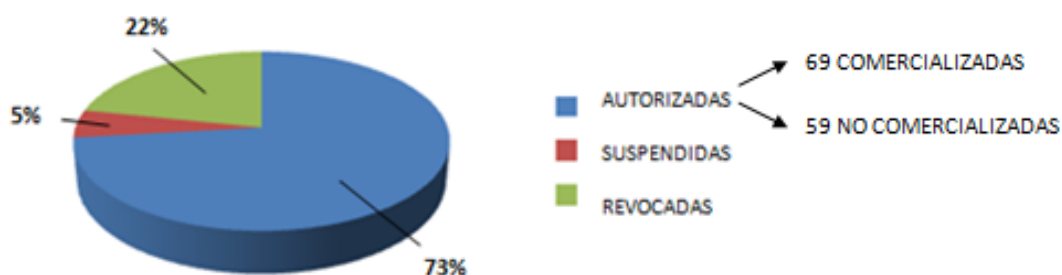


Figura 3. Distribución porcentual de las vacunas recogidas en la AEMPS según su situación

Dado el elevado número de vacunas encontradas, este estudio se centrará únicamente en las 69 vacunas autorizadas y comercializadas.

Además, dentro de estas 69 vacunas se han incluido 3 vacunas que son de importación paralela. Según con lo dispuesto en el Real Decreto de 11/2005, de 14 de enero, por el que se modifica el Real Decreto 1785/2000, de 27 de octubre, sobre la circulación intracomunitaria de medicamentos de uso humano, la importación paralela consiste en que un medicamento

autorizado en un Estado miembro pueda ser comercializado en otro Estado miembro, en el que también está autorizado, sin que el TAC del medicamento se pueda oponer a esta comercialización.

4.1.2. Vacunas biosimilares

Según la European Medicines Agency (EMA), un medicamento biosimilar es “un medicamento biológico muy similar a otro medicamento ya comercializado en la Unión Europea denominado medicamento de referencia” (EMA, 2017). Una vez vencida la patente del medicamento de referencia y transcurrido su periodo de exclusividad, está permitido comercializar el medicamento biosimilar (AEMPS, 2019). Actualmente, de las 69 vacunas autorizadas y comercializadas en España ninguna de ellas se corresponde con un medicamento biosimilar (CIMA, 2019).

Esto puede deberse a varios motivos. Uno de ellos puede ser que el desarrollo de medicamentos biosimilares se ha centrado, sobre todo, en las proteínas por su alta rentabilidad para la industria farmacéutica. Sin embargo, esta situación también se debe en parte a la constatación de que hay grandes diferencias entre las vacunas y las proteínas que requerirán consideraciones especiales en reglamentación antes del desarrollo de biosimilares en vacunas. Será importante que las autoridades reguladoras analicen cómo se aplicarán las vías de aprobación de los biosimilares, sobre todo, las vacunas. Además, existe el debate sobre la necesidad de hacer otros ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de las vacunas biosimilares. Por lo tanto, debemos señalar que la protección por patente no es la única barrera a la producción de vacunas biosimilares (Eve-Crager, 2015).

4.1.3. Vacunas según su naturaleza

Las 69 vacunas del estudio se clasifican según la información recogida en las fichas técnicas de la siguiente forma: 23 son proteínas, 12 virus muertos o inactivados, 11 virus vivos o atenuados, 10 conjugadas, 3 proteínas y virus inactivados, 2 polisacáridos, 1 bacterias vivas o atenuadas, 2 bacterias muertas o inactivadas y 5 proteínas, virus inactivados y conjugadas (Figura 4) (CIMA, 2019).

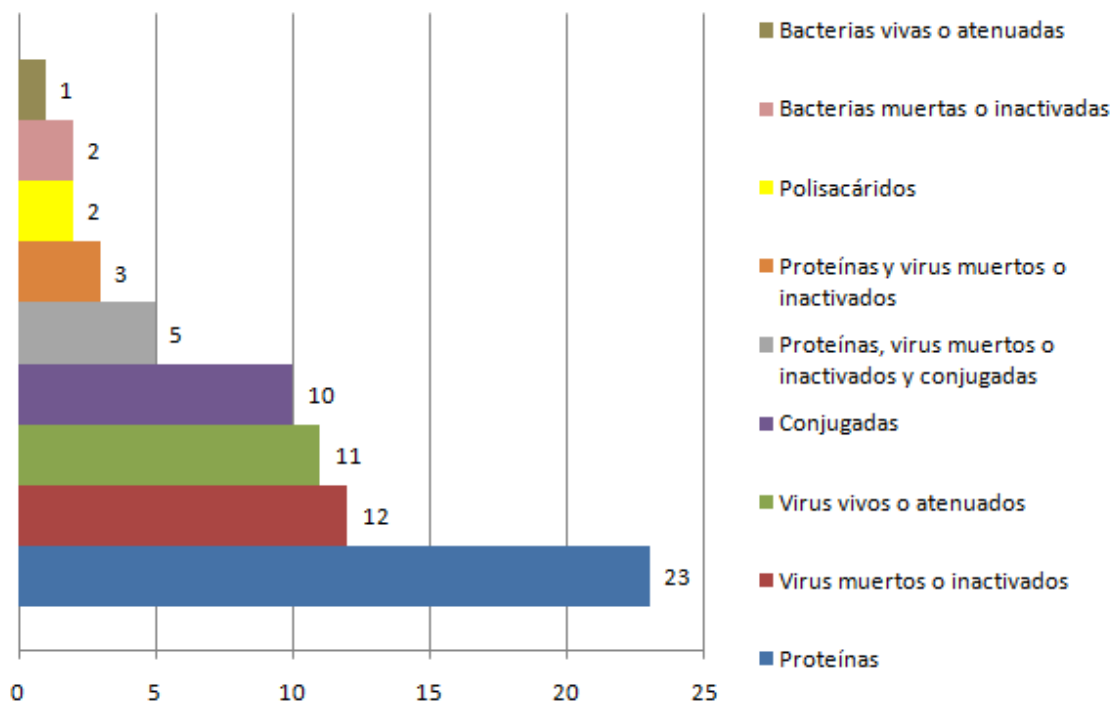


Figura 4. Distribución de las vacunas recogidas en la AEMPS según su naturaleza

Como podemos observar, la mayoría de vacunas están formadas por proteínas, lo cual puede deberse a que es más fácil su obtención, sobre todo actualmente, gracias a la tecnología del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante (García et al., 2013), aunque es cierto que en no todos los casos las proteínas son lo suficiente inmunógenas, por lo que habría que utilizar las bacterias o los virus completos.

4.1.4. Vacunas según su vía de administración

Existen dos posibles vías de administración para una vacuna: oral y parenteral extravascular (concretamente de forma intramuscular (IM), subcutánea (SC) o intradérmica (ID)). Hemos de señalar que todas estas vías de administración producen efectos sistémicos. De las 69 vacunas estudiadas, 6 se administran vía oral y 63 vía parenteral extravascular (47 vía IM, 14 IM o SC (IM/SC), 1 vía ID y 1 vía SC) (CIMA, 2019). Estos resultados se muestran en la Figura 5.

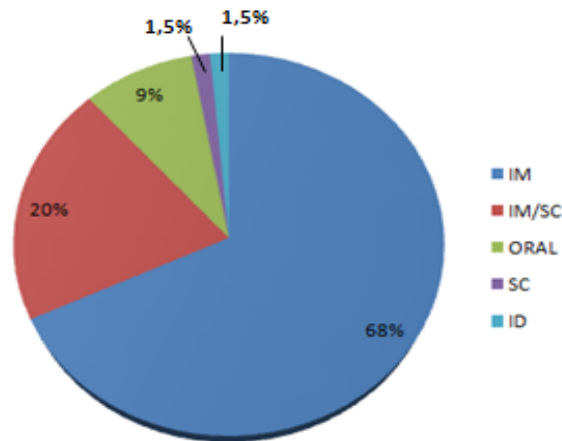


Figura 5. Distribución porcentual de las vacunas recogidas en la AEMPS según su vía de administración

Como era de esperar, la vía de elección es la parenteral, sobre todo de forma IM, dado que, a través de la misma, se consigue alcanzar un mayor efecto a nivel sistémico, lo cual es necesario para poder crear inmunidad. Estos preparados antigénicos se suelen administrar de forma IM en el deltoides, el glúteo y el vasto lateral, ya que debe ser una zona alejada de vasos sanguíneos y nervios importantes (AEV, 2019). Tras la inyección en el músculo, la disolución del fármaco en líquidos intersticiales es un factor limitativo para su absorción. En el caso de las vacunas, al ser preparados que contienen un vehículo acuoso el proceso de solubilización y posterior absorción es relativamente rápido (Martínez-Pacheco et al., 2017). La inyección IM suele estar acompañada de irritación alrededor del punto de inyección, y es necesaria la esterilización de la zona, ya que puede ocasionar un gran absceso infeccioso en la zona donde se ha administrado.

Las vacunas administradas por vía IM suelen serlo de forma profunda, puesto que al incluir adyuvantes en su formulación, pueden producir importantes reacciones inflamatorias locales si se administran de forma superficial. La inyección IM profunda es aquella que utiliza en su totalidad una aguja de 40 milímetros de longitud y 0,8 milímetros de calibre. La diferencia con la inyección IM normal es la profundidad de administración del medicamento, que se debe alcanzar los 40 mm de profundidad y, para ello, debemos introducir la totalidad de la aguja (AEV, 2019).

Existen algunas vacunas con vía de administración IM que, como excepción, pueden administrarse por vía SC, en el caso de que el paciente presente trombocitopenia, diátesis hemorrágica o trastornos de la coagulación (CIMA, 2019).

Lamentablemente, es más difícil inducir una respuesta inmune usando la vía enteral que la vía

parenteral. La razón es la presencia de barreras naturales en el intestino (acidez gástrica, proteasas, etc.) que inactivan y degradan a los agentes que crean inmunización. Sin embargo, ha sido posible preparar vacunas orales contra polio, rotavirus y *Salmonella typhi*, usando cepas vivas atenuadas (Bégué, 2019).

Tras estos resultados, debemos justificar el hecho de que ninguna vacuna sea administrada vía endovenosa. Esta situación podemos explicarla en base a dos motivos principales:

El primero, es porque la mayoría de las vacunas, como veremos posteriormente, se presentan en forma de suspensión inyectable, y por esta vía no se pueden administrar este tipo de preparado, a no ser que presente un tamaño nanométrico.

El segundo motivo, es que la respuesta inmunitaria que buscamos no solo depende del Ag frente al que se produce, sino también del lugar donde se produce el contacto. Para que la inmunización sea efectiva, las células presentadoras de Ag tienen que capturar el Ag contenido en la vacuna y llevarlo a los órganos periféricos, donde se genera la respuesta. Estas células presentadoras de Ag se sitúan en las zonas del cuerpo que tienen mayor probabilidad de encontrar un Ag, tales como mucosas y piel. Y por tanto, en sangre, al ser estéril, no hay gran cantidad de células presentadoras de Ag, ya que no deberían encontrarse Ag en ella. Sin embargo, un Ag en sangre tiene opción de generar respuesta en otro órgano, concretamente en el bazo, pero sería necesaria una administración continuada de éste, para que la respuesta fuese suficientemente potente. Por lo tanto, si se administrase vía intravenosa, el Ag sería eliminado demasiado rápido del organismo sin darle tiempo al sistema inmunitario de responder y no sería efectiva la vacuna.

4.1.5. Vacunas según su forma farmacéutica

4.1.5.1. Sistema fisicoquímico

Respecto a las diferentes formas farmacéuticas de las vacunas autorizadas y comercializadas en España, se ha encontrado que de las administradas vía oral (6 en total), la mayoría son formas líquidas, ya preparadas (2 soluciones y 2 suspensiones) o de preparación extemporánea (1 suspensión y granulado efervescente para suspensión oral) y solo 1 es una forma sólida oral (cápsula dura gastrorresistente). Las 63 vacunas restantes, como ya hemos indicado, son inyectables, 2 en forma de solución, 45 en forma de suspensión y 16 son preparados sólidos, concretamente polvos para preparación inyectable. Al reconstituirse, 9 de ellos van a dar una suspensión inyectable y los 7 restantes una solución inyectable (CIMA, 2019). Todos estos resultados se muestran en la Figura 6.

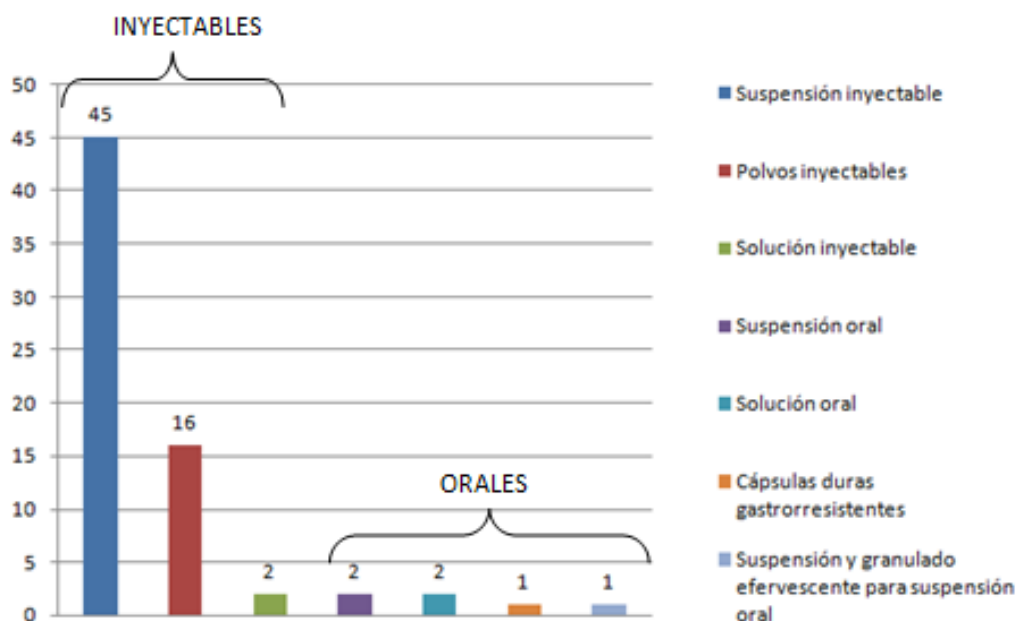


Figura 6. Distribución de las vacunas recogidas en la AEMPS según su forma farmacéutica

Respecto a las vacunas de preparación extemporánea (Figura 7), hemos de señalar que aunque este tipo de medicamentos suponen un mayor coste de fabricación, su utilización suele estar justificada ante la necesidad de mantener la estabilidad del preparado durante su almacenamiento.

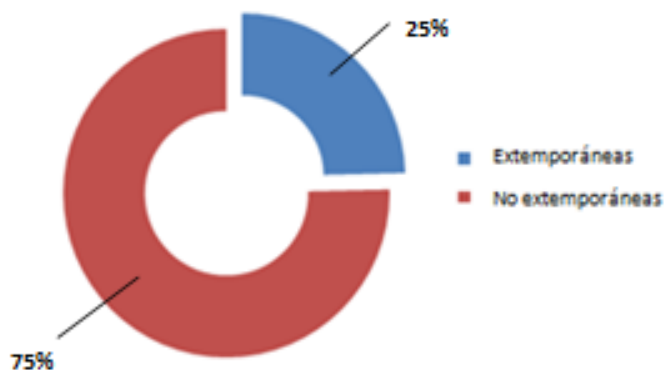


Figura 7. Distribución porcentual de las vacunas recogidas en la AEMPS en función de ser o no de preparación extemporánea

4.1.5.2. Dispositivo para su administración

En función de que sean o no preparaciones extemporáneas, la industria farmacéutica dispone de diversas posibilidades a la hora de envasar los preparados de administración parenteral, y su posterior administración al paciente.

A continuación, haremos una breve reseña de los más comunes:

- a) **Ampollas:** son sistemas unidosis, que se encuentran cerrados por sellado y tienen un

cuello largo que presenta una constricción en su base (Figura 8). Cuando se proceda a la ruptura del cuello será un sistema abierto del cual podemos obtener el medicamento por la abertura que hemos creado. Para su uso, debemos utilizar una jeringa (Rodríguez-Tejonero, 2014).



Figura 8. Ampollas (<https://farmaciajimenez.com/catalogo/endocare/endocare-c-oil-free-30-ampollas/>).

b) Vial: pueden ser sistemas unidosis o multidosis, dependiendo del volumen. Es un frasco que posee una tapa metálica superior externa que protege al elastómero interior, ya que necesitan un sistema de cerrado que permita la comunicación del interior del envase con el exterior y que garantice la esterilidad (Figura 9). Para su uso, hay que retirar la tapa metálica y utilizar una aguja para perforar el elastómero, el cual asegura el resellado tan pronto como la retiremos (Rodríguez-Tejonero, 2014). Estos elastómeros son materiales orgánicos formados por moléculas poliméricas, entre los más destacables, se encuentran el poliisopreno, caucho de polietileno, butilos halogenados y caucho butilo (Macchi, 2007).



Figura 9. Viales (<http://www.baxterbiopharmasolutions.com/sterile-manufacturing-solutions/traditional-manufacturing/liquid-vials.html>)

- c) **Jeringa precargada:** es un sistema unidosis, en el cual el producto a administrar se encuentra en el interior de una jeringa, a la cual se le acopla una aguja para su administración (Figura 10).



Figura 10. Jeringas precargadas (<https://es.dhgate.com/product/health-medical-glass-prefilled-syringe-1ml/449282478.html>)

- d) **Plumas:** unidosis o multidosis, dependiendo de si tienen preparación para un solo uso o para varios. Además, hay algunas a las que se le pueden volver a introducir un cartucho nuevo y seguir usándose. Se trata de un cartucho acoplado a una unidad dosificadora y a una aguja (Figura 11) (Rodríguez-Tejonero, 2014).



Figura 11. Pluma (<https://www.diabetesjuntosxti.mx/tratamiento/aplicacion-insulina-pluma/2016/11/>)

Los dispositivos mencionados son para formulaciones ya preparadas. Sin embargo, en las formas farmacéuticas extemporáneas, el polvo con el p.a. y el disolvente para su reconstitución se presentan de forma aislada. Los dispositivos utilizados a este respecto por la industria han evolucionado a lo largo del tiempo. Así, podemos citar los siguientes:

- a) **Viales con el polvo y las ampollas de vidrio con el disolvente:** en los primeros dispositivos, era necesario la ruptura manual de la ampolla y posterior incorporación del vehículo al vial que contenía el polvo con el p.a., mediante una jeringa y aguja

(Figura 12). Tras la reconstitución, el producto obtenido se administraba al paciente con la misma jeringa y aguja con la que se había realizado la reconstitución. Resulta evidente la falta de unas condiciones adecuadas de asepsia, y la posibilidad de que partículas de vidrio de la ruptura de la ampolla contaminaran el vehículo empleado para la reconstitución.



Figura 12. Viales y ampollas (<https://www.alamy.es/ampollas-de-medica-vial-image66314202.html>)

b) **Viales con polvo y disolvente en jeringa precargada:** para subsanar las limitaciones anteriormente comentadas, aparecieron en el mercado las jeringas precargadas con el disolvente, que se inyectaban directamente en el vial para proceder a la reconstitución, evitándose la ruptura de la ampolla y, por tanto, reduciéndose los riesgos de contaminación. En algunas ocasiones, el medicamento además incorpora un adaptador o dispositivo de acople jeringa-vial para facilitar el proceso de reconstitución (Figura 13).

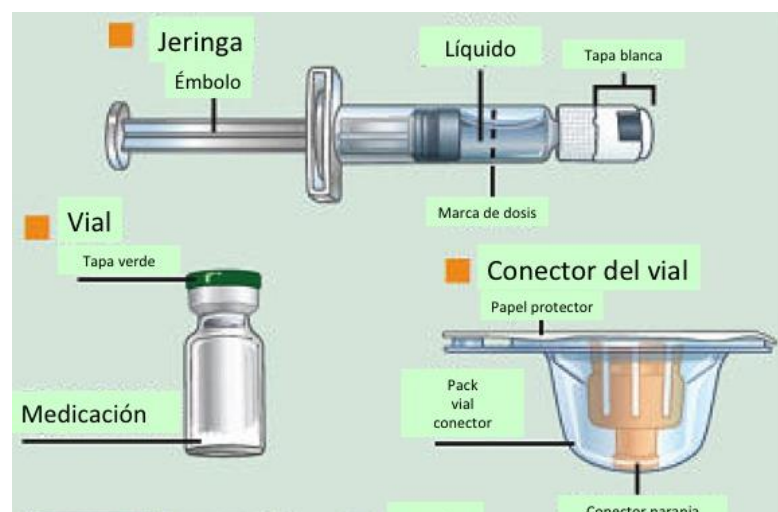


Figura 13. Vial, conector jeringa-vial y jeringa precargada (<https://botiquindesalud.com/2014/03/14/bydureon-exenatida-de-liberacion-prolongada-aprobado-en-eeuu-para-el-tratamiento-de-la-diabetes-tipo-ii/>)

- c) **Vial con polvo y vial con disolvente:** esta es otra opción de administrar este tipo de preparados extemporáneos, indicado en medicamentos multidosis. En este caso, la vacuna se reconstituye gracias a la utilización de una aguja para trasvasar el contenido del vial con el disolvente al vial con el polvo, o también se pueden utilizar sistema de transferencia para viales con respiradero estéril, como se muestra en la Figura 14.

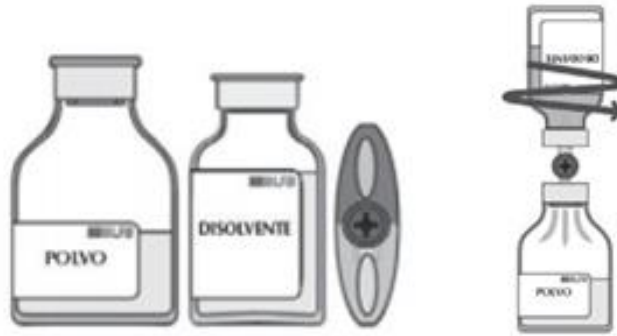


Figura 14. Esquema de dos viales y sistema de transferencia para viales con respiradero estéril (CIMA, 2019)

- d) **Vial de doble cámara:** el dispositivo es una jeringa que contiene dos viales acoplados con un conducto de unión entre ambos (Figura 15). El vial inferior contiene un líquido y el superior un sólido o un líquido. Para su reconstitución se presiona un émbolo en la parte inferior, esto desplaza el émbolo del vial superior, y cuando el disolvente del vial inferior accede al conducto de unión entre los viales, accede al contenido del vial superior. Posteriormente, se debe homogeneizar la mezcla girando la jeringa.



Figura 15. Vial de doble cámara
(<https://buenasempresas.wordpress.com/2011/10/15/jeringa-con-tecnologia-contra-el-dolor/>)

e) **Jeringa precargada con polvo y jeringa precargada con disolvente:** en algunas ocasiones, el polvo y disolvente se presentan en jeringas precargadas, y para poder reconstituir la preparación debemos emplear un conector (Figura 16), que permite el trasvase inicial del disolvente a la jeringa que contiene el polvo, para conseguir una correcta homogenización de la mezcla es necesario transferir varias veces el contenido reconstituido de una jeringa a otra (CIMA, 2019).



Figura 16. Dos jeringas precargadas y su conector (<http://www.bgplus-medical.com/productlist-3>)

En la Figura 17 se recogen los dispositivos de administración encontrados en los medicamentos en estudio.

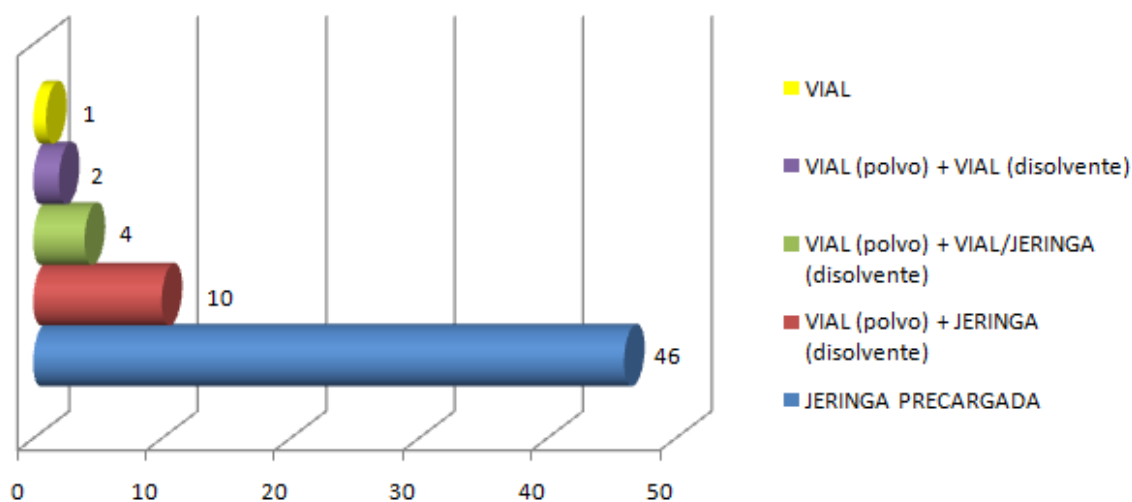


Figura 17. Distribución de las vacunas recogidas en la AEMPS según el dispositivo para su administración

Resulta evidente que la opción mayoritaria elegida por la industria farmacéutica es la jeringa precargada con la formulación ya preparada, ya que su relación coste-beneficio es la más adecuada por sus ventajas a la hora de la administración debido a que mantiene la esterilidad evitando la contaminación en la reconstitución.

4.2. Estudio monográfico de la vacuna contra el sarampión

4.2.1. Generalidades sobre las formulaciones

En primer lugar, hemos de comentar que las vacunas pueden contener un tipo de excipiente exclusivo, es decir, que solo se encuentra presente en ellas, y éstos son los adyuvantes, sustancias que se añaden en la formulación de las vacunas y cuya función es ayudar al p.a. a aumentar y hacer más efectiva la respuesta inmune frente al Ag o prolongar su efecto estimulador, por lo que se necesitará menor cantidad de Ag y menos dosis de las vacunas (EMA, 2005). El más típico de estos adyuvantes es el aluminio, que suele ir en forma de hidróxido, de fosfato, alumbre o sales de aluminio mezcladas, aunque en el caso de las vacunas contra el sarampión no se añaden porque es suficientemente inmunógena por sí misma (AEA, 2008). También pueden contener agentes inactivadores, como formaldehído o glutaraldehído, que se utilizan para debilitar o inactivar a los patógenos o sus toxinas para que así no causen la enfermedad, en el caso de vacunas muertas o inactivadas (IVS, 2018).

Por otra parte, las vacunas al ser en su mayoría inyectables van a contener en su formulación los excipientes típicos de estos preparados, tales como, vehículo, solubilizantes, humectantes, modificadores de pH, antioxidantes, conservantes, viscosizantes, isotonzantes, etc.

En el caso de que sean preparados extemporáneos tipo polvo liofilizado, suelen incluir excipientes necesarios para asegurarnos que el proceso de liofilización se lleve a cabo con las garantías adecuadas de éxito, para ello, es frecuente utilizar crioprotectores, agentes de carga, modificadores de la temperatura de colapso y lioprotectores (Jo, 2016). Por lo tanto, estos excipientes son denominados de forma genérica estabilizadores de la liofilización (Baheti et al., 2010). Seguidamente, y antes de comenzar el estudio monográfico de las vacunas contra el sarampión, y dado que son todas preparaciones extemporáneas a partir de polvos obtenidos por liofilización, vamos a comentar algunos aspectos de dicho proceso.

Para conservar los productos lábiles, se suele inmovilizar o reducir el contenido de agua, ya que ésta proporciona condiciones que potencian la autólisis. Esto se puede llevar a cabo mediante un proceso de preservación llamado liofilización o criodesecación, que podemos dividir en tres etapas: congelación, secado primario y secado secundario.

En la etapa de **congelación** el producto a liofilizar se enfría, a la temperatura de congelación requerida según el tipo de muestra. En primer lugar, se va a producir la nucleación del hielo a una temperatura inferior del punto de congelación de equilibrio de la muestra, llamado supercooling o superenfriamiento. Tras esto, los cristales de hielo que se han formado van a

empezar a aumentar de tamaño y, por lo tanto, el producto se congelará. Para asegurarnos de la completa solidificación de la muestra, hemos de alcanzar una temperatura de congelación inferior a la temperatura eutéctica, que es la temperatura más baja de fusión de una mezcla. El tamaño de los cristales obtenidos depende de la velocidad de enfriamiento, cuanto más rápida, menor tamaño presentaran los cristales. Con esta congelación logramos que la mayor parte del agua de la muestra se separe del soluto. Para evitar una posible desestabilización del p.a. durante el proceso o por el estrés mecánico producido al cristalizar el hielo, se suelen incorporar excipientes especiales a la formulación para así proteger, en nuestro caso, al virus. Estos excipientes reciben de forma genérica el nombre de crioprotectores (Ramos-Yacasi, 2017).

Los crioprotectores se pueden clasificar de acuerdo a su forma de permear y en su modo de actuar. Así, podemos diferenciar entre compuestos permeables, semi-permeables y no permeables. Los **crioprotectores permeables**, como el glicerol, aminoácidos de bajo peso molecular, dimetilsulfóxido o propanediol, al ser capaces de penetrar la membrana lipídica previenen la formación de cristales de hielo en el interior del virión, en el caso de la vacuna del sarampión, en el proceso del congelado, ya que actúan disminuyendo la temperatura eutéctica de congelación de la solución. Los **semi-permeables**, como la sacarosa, glucosa, dextrosa o dextrano, atraviesan la envoltura pero, no la membrana lipídica, formando una capa que previene el crecimiento del hielo, lo cual da protección mecánica a la membrana (Grauer et al., 2015). Por último, los compuestos **no permeables**, como las proteínas, se absorben en la superficie de los microorganismos y forman una capa viscosa. Esto inhibe el crecimiento de cristales del hielo alrededor del virión porque aumenta la viscosidad de la solución, manteniendo hielo en forma amorfa en su proximidad (Ávila-Portillo et al., 2006).

El proceso continua con una segunda etapa, el **secado primario** en la que se elimina, mediante sublimación, por reducción de la presión y calentamiento, el agua previamente congelada en la etapa anterior (Ramos-Yacasi, 2017). El hielo, en el proceso de sublimación, se eliminará de la muestra y se transferirá al condensador. Si la velocidad de secado es muy rápida, el producto seco puede fluir hacia el condensador junto con el vapor de agua y tendremos una pérdida de producto por arrastre. Para evitar esto se utilizan sustancias de carga como la sacarosa, el manitol o los aminoácidos (Grauer et al., 2015).

En la tercera etapa, la de **secado secundario**, el agua no congelada que se encuentra en la matriz liofilizada y que no se ha eliminado en la etapa de sublimación, será eliminada por desorción o evaporación a altas temperaturas.

Para evitar la pérdida de estructura de la muestra en este proceso de calentamiento no se debe sobrepasar la temperatura de colapso del material, para ello se utilizan excipientes, como la gelatina, que reciben el nombre de modificadores de la temperatura de colapso, para así poder evitarlo. Esta pérdida de la estructura supone una marcada disminución de su viscosidad y cambios importantes en las propiedades mecánicas y difusionales del producto. Además, en esta etapa se pueden producir fenómenos como el pardeamiento enzimático y no enzimático, pérdida de sustancias volátiles, desarrollo de fenómenos de pegajosidad y pérdida de la estructura porosa (Cabrera-Gómez, 2016).

Debido a los inconvenientes que presenta el calentamiento de la muestra en el proceso de secado como, por ejemplo, daño por desecación excesiva, se añaden excipientes, llamados lioprotectores, para que protejan el producto. Los lioprotectores son compuestos que permiten estabilizar y prevenir la degradación del p.a. durante el proceso de secado y durante el almacenamiento (Irache, 2016). Aún no hay un consenso en la literatura científica sobre el mecanismo de acción de estos agentes, sin embargo, se han propuesto diferentes teorías, una de ellas plantea que protegen gracias a que sustituyen las moléculas de agua, y mantienen su estructura intacta, lo que evita que la membrana sufra rupturas en el proceso de liofilización y/o rehidratación (Ávila-Rincón et al., 2015). Los lioprotectores más utilizados son la trehalosa, sacarosa, maltodextrinas, dextranos, almidón y la hidroxipropil- β -ciclodextrina (Irache, 2016).

En la Figura 18 se muestra de forma esquemática la evolución de la temperatura del producto durante las diferentes etapas de la liofilización.

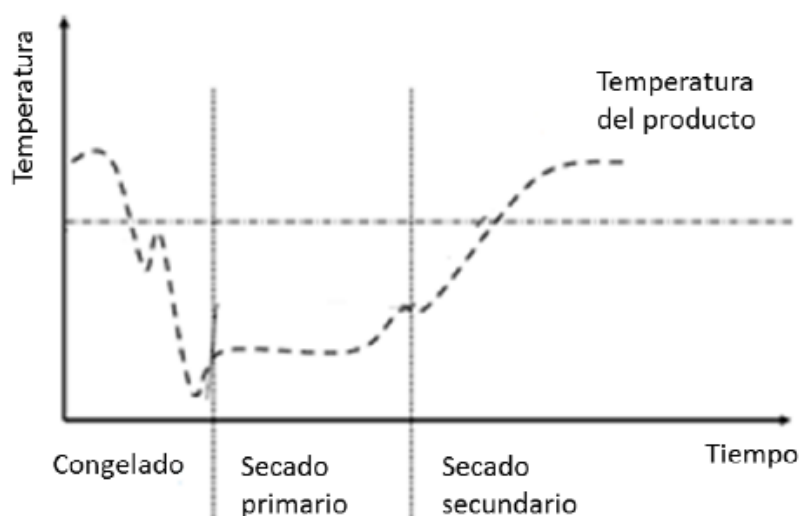


Figura 18. Ciclo de liofilización dividido en tres etapas: congelado, secado primario y secado secundario. La línea punteada corresponde a la temperatura del producto (Grauer et al., 2015).

4.2.2. Formulación de las vacunas contra el sarampión

Actualmente, encontramos en España 3 vacunas comercializadas que producen inmunidad contra el sarampión. Estas vacunas se encuentran recogidas en la tabla que encontramos en el Anexo 1.

Es importante conocer que las 3 vacunas se pueden administrar simultáneamente con el resto de vacunas, a excepción de la fiebre amarilla, y que las tres presentan trazas muy escasas de proteínas derivadas del huevo debido al cultivo de los virus, aunque no está contraindicada totalmente en alérgicos al huevo pero en casos de antecedentes de reacción anafiláctica o asma grave deberá realizarse la vacunación bajo supervisión médica en un centro hospitalario (AEP, 2019).

Las 3 vacunas se presentan en forma de vial, donde se encuentra el polvo liofilizado, y de jeringa precargada, donde se encuentra el vehículo para reconstituir el liofilizado, son por tanto, preparaciones extemporáneas. Esto es interesante ya que, como hemos visto anteriormente, la mayoría de las vacunas comercializadas en España se presentan como suspensión y éstas no siguen su línea. Esto puede deberse a que son vacunas de virus vivos o atenuados y es necesario que se encuentren liofilizados, ya que tras su reconstitución las vacunas solo son viables durante unas horas. Todas se administran por vía SC o IM.

Resulta llamativo, la denominación de una de ellas, y más en concreto Priorix, polvo y disolvente en jeringa precargada para solución inyectable (Priorix[®]). Su nombre comercial puede inducir a error, ya que evidentemente no puede tratarse de un medicamento tipo solución, pues el virus nunca puede llegar a disolverse en el vehículo. Desde un punto de vista estricto, se trataría de una suspensión, como se denominan de forma correcta las otras dos vacunas, ProQuad, polvo y disolvente para suspensión inyectable en una jeringa precargada (ProQuad[®]) y M-M-RVAXPRO, polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada (M-M-RVAXPRO[®]). Este error en la denominación puede ser debido a que tras la reconstitución las partículas del virus del sarampión de un tamaño que oscila entre 120 y 140 nanómetros no sean visibles y, por tanto, tener un aspecto visual transparente típico de una solución. En el caso de las vacunas denominadas suspensión, evidentemente ocurrirá algo similar, pero al presentar una formulación diferente, es posible que alguno de los excipientes empleados no sean solubles, dando un aspecto visual de suspensión. En la Tabla 4 se muestra la formulación completa de dichas vacunas. Como podemos observar, la formulación de ProQuad[®] y M-M-RVAXPRO[®] son muy similares, la diferencia más significativa es que

ProQuad[®] también produce inmunidad frente a la varicela.

Tabla 4 – Formulación de las diversas vacunas recogidas en la AEMPS contra el sarampión. Los excipientes exclusivos de ProQuad[®] se encuentran marcados con un asterisco.

VACUNA	Priorix [®]	ProQuad [®]
FUNCIÓN		M-M-RVAXPRO[®]
P.a.	<ul style="list-style-type: none"> ● Virus vivos atenuados del sarampión (cepa Schwarz) ● Virus vivos atenuados de la parotiditis (cepa RIT 4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn) ● Virus vivos atenuados de la rubéola (cepa Wistar RA 27/3) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Virus del sarampión cepa Enders' Edmonston ● Virus de la parotiditis cepa Jeryl Lynn (Nivel B) ● Virus de la rubéola cepa Wistar RA ● Virus de la varicela cepa Oka/Merck*
Estabilizadores	Lactosa anhidra, aminoácidos, manitol y sorbitol	Sorbitol, sacarosa, glutamato monosódico, gelatina hidrolizada y urea*
Modificadores de pH		Fosfato sódico, bicarbonato sódico, fosfato potásico, ácido clorhídrico e hidróxido sódico
Isotonizantes		Cloruro sódico* y cloruro potásico*
Medios de cultivo	Aminoácidos	Medio 199 con sales de Hank y Medio Mínimo Esencial, Eagle (MEM)
Indicadores de pH		Rojo fenol
Antibióticos		Neomicina
Vehículos	Agua para preparaciones inyectables	Agua para preparaciones inyectables

CEPA DE LOS VIRUS

En primer lugar, hemos de comentar que las vacunas contra el sarampión son todas ellas combinadas y contienen virus vivos o atenuados. La mayoría de las vacunas contra el sarampión actualmente fabricadas a partir de virus vivos atenuados provienen de la cepa Edmonston del virus del sarampión, aislada en 1954 por Enders y Peebles. Esta cepa se sometió a numerosos pasos por diversos cultivos celulares hasta convertirse en la vacuna atenuada Edmonston B. Algunas cepas vacunales derivadas de la cepa Edmonston son la Schwarz, la Edmonston–Zagreb y la Moraten, aunque las que se encuentran comercializadas

en España son la Schwarz y la Edmonston, utilizando la primera en la vacuna Priorix[®] y la segunda en la ProQuad[®] y M-M-RVAXPRO[®], aunque no hay diferencias significativas entre estas vacunas atenuadas en términos de reacciones adversas o eficacia (OMS, 2019).

En España, al comienzo, se utilizaron como cepas vacunales de parotiditis la Urabe y la Jeryl-Lynn. En 1992, se retiró la cepa Urabe por sus efectos secundarios y se fue incorporando gradualmente en las distintas Comunidades Autónomas la cepa Jeryl-Lynn, junto con la Rubini. Sin embargo, tras un brote en personas vacunadas con la cepa Rubini decidió retirarse. A partir de la cepa Jeryl-Lynn se utiliza también una derivada de ella, denominada RIT4385.

La cepa de vacuna contra la rubéola que se utiliza actualmente, la RA 27/3, se aisló en 1965 por el Instituto Wistar. El virus se atenúa mediante diversos pases en cultivos celulares, usando células diploides humanas.

El grupo de Takahashi desarrolló en 1974 una vacuna de virus vivos atenuados de la varicela. El virus se tomó de las vesículas de un típico caso de varicela que padecía un niño japonés de tres años llamado Oka. La atenuación de la cepa Oka se consiguió tras varios pases en cultivos de células pulmonares de embrión humano y en células de embrión de cobaya. Posteriormente, el grupo de la doctora Gershon obtuvo una nueva variante, la cepa Oka/Merck (AEV, 2019).

Las células donde se realice el crecimiento de los virus o sus componentes se podrán encontrar como trazas en el producto final, como es el caso de células diploides humanas (MRC-5), células de embrión de pollo o fibroblastos pulmonares diploides humanos (WI-38).

MODIFICADORES DE pH

La presencia de los modificadores de pH en el polvo liofilizado en lugar de ir junto con el disolvente, nos indica que su presencia tiene más relación con el pH en el proceso de liofilización del producto que con el pH final de la formulación tras la reconstitución, aunque éste también sea importante. En efecto, el control del pH de la disolución del virus es crítica para mantener su estabilidad y evitar su degradación durante la preparación, almacenamiento y reconstitución del liofilizado (Irache, 2016). Debido a esto, la formulación también incluye un indicador de pH. El modificador de pH deberá tener una alta temperatura de colapso y no ser volátil (Baheti et al., 2010).

ISOTONIZANTES

Al ser formulaciones acuosas para ser administradas vía IM es necesario que la osmolaridad

sea igual a la del plasma para evitar el daño a los tejidos (Baheti et al., 2010). Para ello, se puede recurrir al empleo de los denominados isotonzantes, en el caso de ProQuad[®] y M-M-RVAXPRO[®] NaCl y KCl. Aunque, en algunas ocasiones no es necesario su empleo de forma específica ya que los componentes solubles de la formulación aportan tonicidad adecuada para su administración, este es el caso de Priorix[®].

MEDIOS DE CULTIVO

Debido a que las vacunas contienen microorganismos atenuados son necesarios incorporar en su formulación medios de cultivo. Estos medios deben estar libres de sustancias que puedan ocasionar reacciones tóxicas o alérgicas. Pueden contener un indicador de pH, tal como rojo fenol, y antibióticos aprobados a la concentración más baja efectiva, aunque se prefiere un medio sin antibióticos durante la producción (RFE, 2015).

El medio 199 con sales de Hanks y el MEM son medios de cultivo líquidos, concretamente, son una mezcla de sales inorgánicas enriquecidas con aminoácidos, vitaminas y otros componentes esenciales para el crecimiento y, por lo tanto, actúan como solución nutritiva en cultivo (Vitrocell Embriolife, 2019). Esto es muy importante para el crecimiento de los microorganismos, ya que las diferentes condiciones de pH, fuentes de carbono, sales, etc., pueden dar cambios en la viabilidad del producto final. Así, diferencias en la composición del medio de cultivo pueden influir en la composición lipídica de la membrana del microorganismo, afectando así la viabilidad, lo cual puede deberse a que la membrana juega un rol importante en la protección contra la liofilización (Grauer et al., 2015). La composición completa de estos medio de cultivo se pueden ver en las tablas situadas en los Anexos 2 y 3.

INDICADOR DE pH

Dos de las vacunas que existen frente al sarampión, como hemos visto, presentan entre sus componentes rojo fenol, el cual es un indicador de pH. El rango de pH al cual estas vacunas son estables oscila entre 6 y 7. Por lo tanto, tras la reconstrucción, la vacuna presentará un color que variará de amarillo claro, rojo claro o naranja claro. Si no presenta este color podrá deberse a un deterioro en la potencia de la vacuna debido a un cambio de pH (AEV, 2019). Además, este indicador de pH se encuentra presente en los medios de cultivo.

ANTIBIÓTICOS

Se utiliza un antibiótico aminoglucósido, la neomicina, que evita la contaminación microbiana durante la producción, y se encuentran presentes trazas en el producto final. El problema

aparece cuando la persona a vacunar presenta alergia frente a esta sustancia (FDA, 2019).

VEHÍCULO

El vehículo utilizado en estas vacunas es el agua. El agua para inyectables se trata de un agua potable, previamente purificada y sometida a un proceso de destilación u ósmosis inversa. Debe cumplir con los requisitos de agua purificada (pureza química, control microbiológico, eliminación de sales y control de pirógenos) y, además, con el ensayo de endotoxinas bacterianas (Vila-Jato et al., 1997).

4.2.3. Estrategias futuras

Como los seres humanos se exponen a los patógenos principalmente a través de mucosas, recientemente ha crecido el interés en el uso de éstas para administrar vacunas. La OMS ha recomendado la búsqueda de alternativas para sustituir a las inyecciones, debido a que ha encontrado problemas en algunos países, en los que las inyecciones se realizan con jeringas no estériles, por los problemas económicos de esos lugares (Bégué, 2019). La aplicación de vacunas vía oral es una buena alternativa para las vacunas vía parenteral, en gran parte por razones de bajo costo y fácil administración. Una preocupación importante con las vacunas orales es la degradación de los Ag en el estómago e intestino antes de que puedan inducir una respuesta inmune. Para protegerlos, se han desarrollado varios métodos. Entre éstos, se encuentran el uso de cepas recombinantes de microorganismos atenuados, de vehículos de bioencapsulación como liposomas y, finalmente, las plantas transgénicas, dando lugar a las “vacunas comestibles” (Gómez-Lim, 2002).

En 2001, Huang et al., en Australia, transformaron plantas de tabaco para que expresaran la proteína hemaglutinina del virus del sarampión, una glicoproteína de superficie del virus. Ratones adultos BALB/c fueron inoculados vía intraperitoneal con esta proteína derivada de plantas o recibieron vía oral extractos de hojas y desarrollaron Ac en suero. Más recientemente, replicaron los experimentos de transformación usando lechuga, una planta comestible, que también indujo Ac. Además, extractos desecados de lechuga eran altamente estables a temperatura ambiente. Otro grupo en Francia, siguió la misma estrategia y transformó plantas de zanahoria para expresar la proteína hemaglutinina. La inmunización de ratones con extractos de hoja o raíz resultó en títulos elevados de Ac (Bégué, 2019). Sin embargo, antes de cualquier aplicación en gran escala, los compuestos farmacéuticos derivados de plantas deberán cumplir con los mismos estándares de seguridad y funcionamiento que son requeridos en otros sistemas de producción (Gómez-Lim, 2002).

5. CONCLUSIONES

1. Según el estado del Ag, predominan las vacunas de naturaleza proteica, debido a su mayor facilidad en la obtención respecto al cultivo de virus o bacterias.
2. A pesar de ser una vía invasiva, casi la totalidad de las vacunas se formulan para ser administradas por vía parenteral, concretamente IM, debido a que así se consigue una mayor estimulación del sistema inmune.
3. La mayoría de vacunas comercializadas en España están formuladas en forma de suspensión y el dispositivo para la administración suele ser una jeringa precargada, debido a la buena relación coste-beneficio.
4. En España solo hay 3 vacunas comercializadas contra el sarampión, de administración IM o SC, siendo todas ellas combinadas y contienen virus vivos o atenuados, por lo que se presentan en forma de polvo liofilizado en vial y vehículo en jeringa precargada, para así mantener su estabilidad.
5. Las “vacunas comestibles” a base de plantas transgénicas se encuentran en desarrollo y pueden llegar a ser una buena alternativa a las formas parenterales para lograr una inmunización efectiva.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española del Aluminio. Aluminio en vacunas. 2008 [en línea]. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: <https://www.asoc-aluminio.es/support/pdf/aluminio-vacunas.pdf>
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Qué necesito saber sobre los medicamentos biosimilares. Información para pacientes. 2016 [en línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/guia-medicamentos-biosimilares.pdf>
- Agencia Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas [en línea]. [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/>
- Agencia Española de Vacunología. Vacunas y más [en línea]. [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/>
- Agencia Europea de Medicamentos y la Comisión Europea. Los biosimilares en la UE. 2017 [en línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
- Ávila-Portillo LM, Madero JI, López C, León MF, Acosta L, Gómez C et al. Fundamentos de criopreservación. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol. 2006; 57 (4): 291-300.
- Ávila-Rincón LC, Naranjo-Vasco JM, Higuera-Vásquez JC. Viabilidad de levaduras y bacterias conservadas por liofilización: efecto de agentes lioprotectores. Revista Vector. 2015; 10: 7-13.
- Baheti A, Kumar L, Bansal AK. Excipients used in lyophilization of small molecules. J. Excipients and Food Chem. 2010; 1 (1): 41-54.
- Bégué RE. Uso de plantas para la producción de vacunas y otros productos inmunobiológicos. Louisiana State University Health Sciences Center New Orleans. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/speit/2006_n2/pdf/a02.pdf

- Cabrera-Gómez, A. Identificación de las etapas de secado durante el proceso de liofilización. Universitat Politècnica de València, 2016 [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/69224/CABRERA%20-%20Identificaci%C3%B3n%20de%20las%20etapas%20de%20secado%20durante%20el%20proceso%20de%20liofilizaci%C3%B3n.pdf?sequence=1>
- Cauerhff A, Horacio Docena G, Fossati CA, Goldbaum FA. Respuesta inmune: anticuerpos, alergias, vacunas y reproducción humana. 1ª ed. Buenos Aires: Eudeba; 2017.
- Corcho DB, Cruz-Martínez G, Suárez-Larreínaga CL. Antecedentes históricos. Rev. Cubana Med Gen Integr. 2000; 16 (4): 375-8.
- Domínguez-García Á, Borràs-López E. 7ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología: El sarampión. 2008 [en línea]. [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/el_sarampion.pdf
- European Medicines Agency. Guideline on adjuvants in vaccine for human use. Londres, 2005 [en línea]. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjuvants-vaccines-human-use-see-also-explanatory-note_en.pdf
- Eve-Crager S. Improving Global Access to New Vaccines: Intellectual Property. Am J Public Health. 2014; 104: 85–91.
- Food and Drug Administration. Common Ingredients in U.S. Licensed Vaccines. 2018 [en línea]. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/common-ingredients-us-licensed-vaccines>
- García J, Santana Z, Zumalacárregui L, Quintana M, González D, Furrázola G et al. Estrategias de obtención de proteínas recombinantes en *Escherichia coli*. VaccinMonitor. 2013; 22 (2): 30-39.
- Gómez-Lim MA. La producción de vacunas y otros compuestos farmacéuticos en plantas transgénicas. Rev. Soc. Quim. Méx. 2002; 46 (3): 264-270.
- Grauer A, Grunberg K, Zardo S. Puesta a punto de un protocolo de liofilización para la creación de bancos bacterianos. Universidad ORT Uruguay, 2015 [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en:

<https://bibliotecas.ort.edu.uy/bibid/81392/file/1920>

- Institute for Vaccine Safety. Vaccine Excipients per 0.5 mL dose. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2018 [en línea]. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: <http://www.vaccinesafety.edu/components-Excipients.htm>
- Irache JM. Estrategias farmacéuticas para la formulación de péptidos y proteínas [en línea]. Barcelona: 2016 [en línea]. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: <http://rafc.cat/wp-content/uploads/2011/07/Discurs-a.c.-Dr.-J.M.-Irache.pdf>
- Jo E. La liofilización en el mercado global farmacéutico: proceso y necesidades tecnológicas. Reig Jofre, 2016 [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: http://www.ub.edu/sdm/tertulies/tertulia_46.pdf
- López-Goñi I, Iturbide O. ¿Funcionan las vacunas? 1ª ed. Pamplona: Next Door Publishers S.L.; 2017.
- Macchi RL. Materiales dentales. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
- Martínez-Pacheco R, Álvarez-Álvarez C, Álvarez-Lorenzo C, Amela-Navarro J, Barriofranco P, Blanco-Méndez J. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen III: Formas de dosificación. 1ª Ed. Madrid: Editorial Síntesis; 2017.
- Martínez-Pacheco R, Rabasco-Álvarez AM, Cózar-Bernal MJ, González-Rodríguez ML, Ruiz-Rubio L, Vidal-Aliaga JL. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Operaciones básicas. 1ª Ed. Madrid: Editorial Síntesis; 2017.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea]. [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/home.htm>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Real Farmacopea Española. 5ª ed. Madrid: 2015.
- Organización Mundial de la Salud. Vacunas [en línea]. [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/vaccines/es/>
- Ramos-Yacasi GR. Optimización del proceso de liofilización de sistemas

- nanoestructurados de flurbiprofeno para uso oftálmico y su influencia en el comportamiento biofarmacéutico. Universitat de Barcelona, 2017 [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/401500>
- Rodríguez-Tejoneiro MI. Material de acondicionamiento primario de medicamentos. Universidad Complutense de Madrid, 2014 [en línea]. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/28811/1/T35869.pdf>
 - Roque-Valdés A. Autismo y vacunas pediátricas. Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. Cuba: 2010 [en línea]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v13n2/vac01204.pdf>
 - Vila-Jato JL, Souto-Pardo C, Gúzman-Navarro M, Bustamante-Martínez P, Muñoz-Ruiz A, Velasco-Antequera MV. TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. 1ª Ed. Madrid: Editorial Síntesis; 1997.
 - Vitrocell Embriolife. Medios de cultivo [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: http://www.vitrocell.com.br/esp/vitrocell_esp_cultcel.html
 - Vizoso S. La vacunación obligatoria en las escuelas infantiles se abre paso en España. El País, 2019 [en línea]. [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: https://elpais.com/sociedad/2019/02/27/actualidad/1551287158_737804.html
 - Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M. Ileal-lymphoid-nodular hiperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. The Lancet. 1998; 351: 637-641.

7. ANEXOS

Anexo 1. Vacunas comercializadas en España que incluyen el componente del sarampión (CAV-AEP, 2019).

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación (dosis)	Conservación
M-M- RVaxPro® (MSD)	-Cepa Enders Edmonston (sarampión) ¹ : no menos de 1000 CCID ₅₀ ² -Cepa Wistar RA 27/3 (rubeola) ⁵ : no menos de 1000 CCID ₅₀ ² -Cepa Jeryl-Lynn (parotiditis) ¹ : no menos de 12500 CCID ₅₀ ² -Gelatina, neomicina, L-glutamato monosódico, medio 199, trazas de albúmina humana recombinante, sacarosa, sorbitol, fosfato de sodio, fosfato potásico, rojo fenol, bicarbonato sódico, ácido clorhídrico e hidróxido sódico	Liofilizada (0,5 ml). 1 vial. 10 viales.	+2 a +8°C. Preservar de la luz. No congelar.
Priorix® (GSK)	-Cepa Schwarz (sarampión) ¹ : no menos de 1000 CCID ₅₀ ² -Cepa Wistar RA 27/3 (rubeola) ³ : no menos de 1000 CCID ₅₀ ² -Cepa RIT4385, derivada de la Jeryl-Lynn (parotiditis) ¹ : no menos de 5012 CCID ₅₀ ² -Aminoácidos, lactosa, manitol, sorbitol y trazas de neomicina	Liofilizada (0,5 ml). 1 vial. 10 viales.	+2 a +8°C. Preservar de la luz. No congelar.
ProQuad® (MSD)	-Cepa Enders Edmonston (sarampión) ¹ : no menos de 3,0 log ₁₀ CCID ₅₀ ² -Cepa Wistar RA 27/3 (rubeola) ⁵ : no menos de 3,0 log ₁₀ CCID ₅₀ ² -Cepa Jeryl-Lynn (parotiditis) ¹ : no menos de 4,3 log ₁₀ CCID ₅₀ ² -Cepa Oka/Merck (varicela): no menos de 3,99 log ₁₀ UFP ⁴ -Sacarosa, gelatina hidrolizada, cloruro sódico, sorbitol, glutamato monosódico, fosfato sódico, bicarbonato sódico, fosfato potásico, cloruro potásico, neomicina, rojo fenol, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, urea y trazas de albúmina humana recombinante	Liofilizada (0,5 ml). 1 vial. 10 viales.	+2 a +8°C. Preservar de la luz. No congelar.

(1) Producido en células de embrión de pollo
(2) CCID₅₀: dosis que infecta al 50% de los cultivos celulares
(3) Producido en células diploides humanas (MRC-5)
(4) Unidades formadoras de placa
(5) Producidos en fibroblastos pulmonares diploides humanos (WI-38)

Anexo 2. Composición cuantitativa del MEM (Vitrocell Embriolife, 2019).

SALES INORGÁNICAS	mg/L
CaCl ₂ .H ₂ O	264,87
KCl	400,00
MgSO ₄ .7H ₂ O	200,00
NaCl	6.800,00
NaHCO ₃	2.200,00
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	140,00
AMINOÁCIDOS	mg/L
L-alanina	8,90
L-arginina.HCl	126,00
L-asparagina	15,00
L-ácido aspártico	13,30
L-cistina	31,29
L-ácido glutámico	14,70
L-glutamina	292,00
glicina	7,50
L-histidina.HCl.H ₂ O	42,00
L-isoleucina	52,00
L-leucina	52,00
L-lisina.HCl	72,00
L-metionina	15,00
L-fenilalanina	32,00
L-prolina	11,50
L-serina	10,50

L-treonina	48,00
L-triptófano	10,00
L-tirosina	52,10
L-valina	46,00
VITAMINAS	mg/L
pantotenato de calcio	1,00
cloruro de colina	1,00
ácido fólico	1,00
inositol	2,00
nicotinamida	1,00
piridoxal.HCl	1,00
riboflavina	0,10
tiamina.HCl	1,00
OTROS COMPONENTES	mg/L
glucosa	1.000,00
rojo de fenol	10,00

Anexo 3. Composición cuantitativa del medio 199 (Vitrocell Embriolife, 2019).

SALES INORGÁNICAS		mg/L		
CaCl ₂ H ₂ O		265,00	biotina	0,010
Fe(NO ₃) ₃ 9H ₂ O		0,72	calciferol	0,100
Mg SO ₄ 7H ₂ O		200,00	pantotenato de cálcio	0,010
KCL		400,00	cloruro de colina	0,500
C ₂ H ₃ O ₂ Na		50,00	ácido fólico	0,010
NaCl		6.800,00	Inositol	0,050
NaHCO ₃		2.200,00	Menadione	0,010
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O		125,00	ácido nicotínico	0,025
			niacinamida	0,025
			ácido p-aminobenzóico	0,050
			piridoxal.HCL	0,025
			piridoxina.HCL	0,025
			Riboflavina	0,010
			Tiamina.HCL	0,010
			acetato de retinol	0,140
			fosfato de tocoferol Na	0,01
AMINOÁCIDOS		mg/L	OTROS COMPONENTES	
L-alanina		25,00	adenina.sulfato	10,00
L-arginina.HCL		70,00	adenosina trifosfato -2 Na	1,00
L-ácido aspártico		30,00	adenosina monofosfato -Na	0,20
L-cisteína.HCL.H ₂ O		0,11	Colesterol	0,20
L-cistina		26,00	deoxirribose	0,50
L-ácido glutámico		75,00	Glucosa	1000,00
L-glutamina		100,00	glutathiona	0,050
glicina		50,00	Guanina.HCL	0,30
L-histidina.HCL.H ₂ O		21,88	Hipoxantina	0,30
hidroxiprolina		10,00	rojo de fenol	20,00
L-isoleucina		20,00	Ribosa	0,50
L-lisina.HCL		70,00	Xantina Na	0,344
L-fenilalanina		25,00	Timina	0,30
L-leucina		60,00	Tween80	20,00
L-metionina		15,00	Uracil	0,30
L-prolina		40,00		
L-serina		25,00		
L-treonina		30,00		
L-triptofano		10,00		
L-tirosina		57,70		
L-valina		25,00		
VITAMINAS		mg/L		
ácido ascórbico		0,050		