

Estabilidad de un lisado de Staphylococcus aureus para uso inmunomodulador

Evaluation of different tests for the diagnosis of Helicobacter pylori

Edilberto Machado-del Risco^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2543-7658>

Alexis Labrada-Rosado² <https://orcid.org/0000-0003-0956-7946>

Cira Cecilia León-Ramentol³ <https://orcid.org/0000-0002-2858-8884>

Elizabeth Nicolau-Pestana³ <https://orcid.org/0000-0003-1975-3419>

¹ Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni. Departamento de Alergia. Camagüey. Cuba.

² Centro Nacional de Biopreparados. La Habana. Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Camagüey. Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): edilberto.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El problema creado entre el incremento de las infecciones por Staphylococcus aureus y la resistencia a los antibióticos motivan la búsqueda de nuevas variantes de tratamiento para su control. El así llamado entrenamiento del sistema inmunitario con productos bacterianos constituye una posibilidad en este sentido. Hecho que demanda la necesidad de contar con productos estandarizados estables, de modo que se garantice su inmunogenicidad, reproducibilidad y respuesta clínica.

Objetivo: Determinar la estabilidad en condiciones reales de un lisado de Staphylococcus aureus.

Métodos: Se realizó un estudio analítico para determinar la estabilidad en condiciones reales a un extracto de lisado de Staphylococcus aureus, en el Centro de Inmunología y Productos Biológicos de la Universidad de Ciencias Médicas Camagüey, durante el año 2024. En la elaboración del extracto se utilizó cepa de referencia y se empleó como medio de cultivo agar cerebro corazón. Para determinar la estabilidad se evaluaron pH, características organolépticas, esterilidad y volumen. El extracto fue conservado entre 2 y 8 °C. El análisis de regresión se realizó con GraphPad PRISM v8.1.

Resultados: En el ensayo del pH en el primer lote no existieron cambios. En el lote dos y tres los cambios fueron mínimos. No se encontraron tendencias significativas de variación de este parámetro en el tiempo. Los ensayos de características organolépticas, esterilidad y volumen no presentaron cambios durante los 12 meses del estudio.

Conclusiones: El extracto de lisado de *Staphylococcus aureus* demostró su estabilidad en los ensayos aplicados en condiciones reales de conservación, por lo que se considera la vida de anaquel para el producto durante 12 meses óptima. Aspecto importante para el desarrollo farmacéutico del producto y para su posible uso clínico.

DeCS: STAPHYLOCOCCUS AUREUS; ANÁLISIS DE REGRESIÓN; DESARROLLO DE MEDICAMENTOS; AGENTES INMUNOMODULADORES; REACTIVIDAD-ESTABILIDAD.

ABSTRACT

Introduction: The problem created by the increase in *Staphylococcus aureus* infections and antibiotic resistance has prompted the search for new treatment variants for their control. The so-called training of the immune system with bacterial products constitutes a possibility in this sense. This fact demands the need for stable standardized products, to guarantee their immunogenicity, reproducibility, and clinical response.

Objective: To determine the stability under real conditions of a *Staphylococcus aureus* lysate extract.

Methods: An analytical study was carried out to determine the stability under real conditions to an extract of *Staphylococcus aureus* lysate, at the Center of Immunology and Biological Products of the University of Medical Sciences Camagüey, during the year 2024. In the elaboration of the extract, reference strain was used and brain heart agar was used as culture medium. To determine the stability, pH, organoleptic characteristics, sterility and volume were evaluated. The extract was conserved between 2 and 8 °C. Regression analysis was performed with GraphPad PRISM v8.1.

Results: In the pH test, there were no changes in the first batch. In batches two and three, the changes were minimal. No significant variation trends were found in this parameter over time. The organoleptic characteristics, sterility, and volume tests showed no changes during the 12 months of the study.

Conclusions: The *Staphylococcus aureus* lysate shows constant stability in the tests applied during use in real conditions, so the shelf life for the product is considered optimal for 12 months. An important aspect for the pharmaceutical development of the product, and its possible clinical use.

DeCS: STAPHYLOCOCCUS AUREUS; REGRESSION ANALYSIS; DRUG DEVELOPMENT; IMMUNOMODULATING AGENTS; REACTIVITY-STABILITY

Recibido: 14/04/2025

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las enfermedades de causa infecciosas resulta complejo debido a la creciente resistencia antimicrobiana. Fenómeno de alcance transversal que requiere del uso de alternativas basadas en el empleo de la ciencia.

Existe un grupo patógenos bacterianos altamente virulento y resistente, llamado por acrónimo ES-KAPE (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.), microorganismos que son importantes por su papel en muchas infecciones en órganos humanos y que requieren la búsqueda de alternativas para su tratamiento.⁽¹⁾

De ellos se destaca Staphylococcus aureus (*S. aureus*), considerado como la principal causa de infecciones bacterianas en piel, tejidos blando y huesos. También es una de las causas más comunes de bacteriemia asociada a hospitalización médica.⁽²⁾

La gravedad de las infecciones varía desde formas leves, como las infecciones cutáneas superficiales, hasta graves como las infecciones invasivas que ocasionan gran morbilidad y riesgo de muerte.⁽³⁾ Reyes et al.⁽⁴⁾ y Stagnaro et al.⁽⁵⁾ reiteran que la alta incidencia de estas infecciones y la búsqueda de tratamiento hacen que se desarrollen cepas resistentes a los antimicrobianos.

A pesar de las diferentes acciones tomadas en las últimas décadas para abordar el fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos (RA), este se considera un problema de salud a nivel mundial,^(6,7,8) agravado por su uso incorrecto (dosis insuficiente) o abuso (automedicación),^(9,10,11) con tendencias que no muestran signos de desaceleración.⁽¹²⁾

El problema creado entre el incremento de las infecciones por *S. aureus* y la RA^(13,14) motivan la búsqueda incesante de nuevas variantes de tratamiento para su control. En el que ocupa un lugar importante la inmunoterapia bacteriana (ITB).

Pero para ello se requieren de extractos con calidad reconocida. Se hace preciso señalar que para asegurar la eficacia y seguridad terapéutica de un producto farmacéutico se debe determinar su calidad, la que depende de la estabilidad del producto final. La estabilidad puede definirse como la capacidad para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas a lo largo de su tiempo de conservación dentro de límites especificados, para asegurar la identidad, fuerza, calidad y pureza del producto farmacéutico.^(15,16)

El empleo de extractos bacterianos con propiedades inmunopotenciadoras se conoce desde hace más de 80 años y se ha aplicado en el tratamiento de diferentes enfermedades con componente infeccio-

so, en busca de estimular o equilibrar el sistema inmunológico.⁽¹⁷⁾ A raíz del avance de la inmunología existe una tendencia a visitar este tipo de enfoque terapéutico que persigue una inmunidad entrenada que conduce a cambios epigenéticos en las células, lo que permite que las defensas estén listas para actuar mucho más rápido ante una nueva amenaza.⁽¹⁸⁾

La respuesta inducida no solo es de tipo adaptativa, antígeno específica, sino en gran medida se basa en la interacción con la inmunidad innata a partir de la presencia en estos productos de sustancias catalogadas en el concepto de Patrón molecular asociado a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés). Entre ellos destacan los ligandos reconocidos por los receptores tipo Toll (TLRs, por sus siglas en inglés), sensores de membrana que reconocen características presentes en la superficie de los patógenos.^(19,20)

La inmunidad entrenada es muy prometedora. Al potenciar la defensa frente a infecciones, abre la puerta a nuevas formas de mejorar la eficacia de las vacunas y prevenir enfermedades.⁽²¹⁾

La nomenclatura tradicional al referirse a esta terapéutica ha sido variada pero en el ámbito de alergólogos e inmunólogos se reconoce como sinónimos vacunas terapéuticas bacterianas, inmunoterapia bacteriana o modulación a través de lisados bacterianos; que por su origen pueden ser mediante autovacunas (recogidas de muestras del propio enfermo) o de extractos de cepas de recolección.

Según su composición, las vacunas bacterianas pueden clasificarse en: Vivas, inactivadas y génicas. Los lisados bacterianos se incluyen en las vacunas bacterianas inactivadas, en las que al no replicarse el agente infectante en el huésped, se requiere mayor masa antigénica e inyecciones repetidas para conseguir niveles inmunitarios protectores de larga duración.⁽²²⁾

Hecho que demanda la necesidad de contar con productos estandarizados estables, de modo que se garantice su inmunogenicidad, reproducibilidad y respuesta clínica.^(23,24) La investigación se realizó con el objetivo de determinar la estabilidad en condiciones reales de un extracto de *S. aureus*.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico para determinar la estabilidad en condiciones reales a un extracto de lisado de *S. aureus*, en el Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI) de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey (UCM C). La investigación se efectuó durante el año 2024.

En la elaboración del extracto se utilizó cepa de referencia ATCC 25923. Se empleó como medio de cultivo agar cerebro corazón y la incubación se efectuó a 37 °C durante 72 horas. Para el arrastre se empleó solución diluyente de albúmina al 3 % y la muerte se efectuó con tapón de formol a 40 % durante 72 horas, luego se comprobó esterilidad. La estandarización se realizó por nefelometría, con ajuste del concentrado a mil millones de gérmenes/ mL.

Para el ajuste de concentración se empleó la fórmula: $CI \times VI = CD \times VD$

Corresponde: CI (concentración inicial), CD (concentración deseada), VI (volumen inicial), VD (volumen deseado).

La composición del producto final es la siguiente (cantidad/ mL):

1. Lisado bacteriano de *S. aureus*: 100 000 000 gérmenes
2. Cloruro de sodio: 8 mg
3. Cloruro de potasio: 0,2 mg
4. Fosfato de sodio dibásico: 1,2 mg
5. Fosfato de potasio monobásico: 0,2 mg
6. Fenol: 4 mg
7. Albúmina sérica humana: 0,3 mg
8. Agua para inyección: cs

Se evaluaron las principales propiedades fisicoquímicas y biológicas del extracto de lisado de *S. aureus* conservado entre 2 y 8 °C, según los requerimientos del Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED) para los estudios de estabilidad.^(23, 24)

El estudio quedó diseñado para tres lotes (en cada lote se tomaron 10 frascos y las muestras se tomaron de forma aleatoria en cada lote), a los que se hicieron los ensayos en el mes 0, 3, 6, 9 y 12, para un total de 15 muestras. Se determinó pH, características organolépticas, esterilidad y el volumen.

Ensayo de pH: se utilizó un medidor de pH (modelo PHS 25, Shanghái). El ensayo se consideró satisfactorio si la muestra tuvo un pH de 6,4 a 7,4.

Características organolépticas: Se realizó la evaluación sensorial de apariencia (color). Además se midió el nivel de turbidez por nefelometría óptica.

Para el volumen se determinó la cantidad del producto en mL, desde el inicio hasta el final del estudio. Para el estudio de esterilidad se inoculó en medio tioglicolato de sodio para cultivo microbiano y se mantuvo en incubadora a 37 °C durante 72 horas.

En el análisis estadístico se emplearon como variables: lotes, pH, características organolépticas, esterilidad, volumen, estabilidad. Los datos recolectados se introdujeron en una base de datos y fueron procesados en *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) v25. El análisis de regresión se realizó con *GraphPad PRISM* v8.1. A las variables numéricas se le aplicó, además, análisis de varianza (ANOVA).

RESULTADOS

Del estudio de estabilidad en condiciones reales al extracto de lisado de *Staphylococcus aureus* se obtuvo en el ensayo del pH que en el primer lote no existieron cambios en los valores. En el lote dos y tres los cambios fueron mínimos. No se encontraron tendencias de variación de este parámetro en el tiempo ya que la pendiente no es significativa ($p=0.2963$). Este aspecto sustenta la estabilidad en el pH durante los 12 meses del estudio (Gráfico 1).

Gráfico 1 Estabilidad del pH de extracto de lisado de *Staphylococcus aureus* en prueba de estabilidad en condiciones reales. Estabilidad PH.



$p=0.2963$

Además, por el análisis de varianza (ANOVA) de una vía, para el pH de los diferentes grupos de lotes, se pudo determinar con una significación del 95 % y una probabilidad de error inferior al (0,000), que no existen cambios significativos dentro de los lotes ni entre ellos. Resultado que refuerza la estabilidad del pH durante los 12 meses.

En los ensayos de estabilidad del extracto de lisado de *S. aureus* en condiciones reales no existieron variaciones en cuanto a las características organolépticas, esterilidad y volumen en ninguno de los tres lotes durante los 12 meses. Fue uniforme el resultado en todas las muestras analizadas, no hubo diferencias en su conjunto. La prueba estadística no se realizó, por considerar un uso irreflexivo, al tener en cuenta el resultado del análisis (Tabla 1).

Tabla 1 Ensayos de estabilidad para las características organolépticas, esterilidad y volumen de un extracto de lisado de *Staphylococcus aureus* en condiciones reales

Lotes	Meses	Características organolépticas	Esterilidad	Volumen
Lote 1	0, 3, 6, 9, 12	SV	NC	5 mL
Lote 2	0, 3, 6, 9, 12	SV	NC	5 mL
Lote 3	0, 3, 6, 9, 12	SV	NC	5 mL

Leyenda: SV (sin variaciones), NC (no contaminación)

DISCUSIÓN

El empleo de los diferentes ensayos para la confirmación de la estabilidad confiere entre otros aspectos una garantía de seguridad.⁽²⁴⁾ Los estudios de estabilidad farmacológica permiten conocer la capacidad que tiene un producto para mantener en un período de tiempo la integridad de sus propiedades fisicoquímicas y biológicas, necesarias para cumplir el efecto deseado y las garantías de calidad.⁽²⁵⁾

EL conocimiento de la estabilidad en condiciones reales de anaquel de un producto proporciona información necesaria para establecer recomendaciones de almacenamiento,⁽²⁶⁾ procedimiento que de forma habitual no es realizado en los departamentos de Alergia a nivel nacional y se acostumbra a enmarcar el uso del extracto por un margen de seis meses y al término se realiza el ensayo de esterilidad.

Hernández et al.,⁽²⁷⁾ reiteran que todas las vacunas o productos biológicos deben pasar por pruebas de estabilidad. Estos investigadores insisten que la falta de estabilidad puede conducir a cambio de propiedades como la inmunogenicidad, eficacia y potencia; propiedades necesarias para asegurar la calidad del producto.

Criado et al.,⁽²⁸⁾ plantean que cualquier programa de desarrollo para una vacuna debe incluir los ensayos de estudio de anaquel. Se debe tener en cuenta que, en este tipo de vacuna, en general son necesarias dosis múltiples, a veces seguidas de dosis de recuerdo para conseguir una inmunidad protectora a largo plazo; lo que demanda un preparado estable.

Al comparar los resultados obtenidos es coincidente con Machado et al.,⁽²⁹⁾ quienes al realizar los ensayos de estabilidad en una vacuna antileptospirósica muestran conservación de las características organolépticas, el pH y la esterilidad. Resultado similar obtienen Ramírez et al.,⁽²⁵⁾ y Quesada et al.,⁽³⁰⁾ en el estudio de plasma rico en plaquetas.

Como ventaja en la presente investigación, la obtención del extracto fue en el CENIPBI centro de investigación de la UCM C ejemplo del proceso de desarrollo científico local, que cumple las normas de buenas prácticas de laboratorio; elemento decisivo en la búsqueda de la calidad del extracto. Proceso en el que se requiere la aplicación de los diferentes ensayos que validan la estabilidad.^(31, 32)

El desarrollo local es un proceso multinivel, que exige una articulación inteligente de lo nacional, territorial y local. Se comprende conectado con las provincias, el país e, incluso, con el extranjero como un proceso dinamizador de la sociedad local para mejorar la calidad de vida de la comunidad, lo que implica cambios de actitudes y comportamientos de instituciones, grupos e individuos.^(33, 34) Actividad en que destacan las universidades médicas en Cuba.

Díaz-Canel y Fernández,⁽³⁵⁾ expresan que en la última década se registraron dos tendencias importantes vinculadas al desarrollo local de las ciencias. Por una parte, el desarrollo local pasó a ser un asunto relevante en el modelo de desarrollo económico y social cubano. Por otra, el Ministerio de Educación Superior (MES) incluyó el desarrollo local como un objetivo clave en su planificación estratégica.

El papel de la ciencia y la innovación y en particular la contribución de la universidad han sido subrayados con el propósito de lograr impactos directos económicos y sociales y en particular en el desarrollo local.⁽³⁵⁾ El avance del modelo de desarrollo económico y social cubano, demanda fortalecer los vínculos entre sus numerosos actores, entre ellos el sector de los conocimientos donde figuran universidades.⁽³⁶⁾

Como parte inseparable de la ruta seguida por la revolución cubana, la ciencia ha sido uno de los pilares básicos en el cual se ha sostenido la estrategia de desarrollo y construcción socialista.⁽³⁶⁾ Así, según el criterio de Díaz-Canel y Delgado,⁽³⁷⁾ el gobierno cubano, que desde 1959 siempre consideró a la ciencia como elemento esencial del desarrollo nacional, ha declarado la necesidad de contar con un sistema de trabajo de gobierno orientado a la innovación y ha promovido su discusión en el ámbito académico.

Es necesario estrechar el vínculo entre la asistencia médica, la universidad y la investigación científica.^(38,39) Coyuntura, que a criterio de los autores, es empleada por la Alergología a nivel provincial para acceder a procesos de innovación científica en la Universidad Ciencias Médicas de Camagüey, de lo cual es ejemplo la investigación realizada.

CONCLUSIONES

El extracto de *S. aureus* demostró su estabilidad en los ensayos aplicados en condiciones reales de conservación, por lo que se considera la vida de anaquel para el producto durante 12 meses óptima. Este aspecto es importante para el desarrollo farmacéutico del producto y para su posible uso clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bertrand B, Morales-Martínez A, Hernández-Adame PL, Muñoz-Garay C. Multirresistencia a antibióticos y alternativas para resolver esta crisis. Rev Dig Univ [Internet]. 2023 [citado 9 Jun 2025]; 2(3): 1.10. Disponible en: https://www.revista.unam.mx/wp-content/uploads/v24_n3_a1.pdf
2. Estrada-Cherres JP, Ulloa-Castro AF, Donoso-Tobar WE. Origen Hospitalario de Cepas de Staphylococcus Aureus Resistentes a Meticilina. Dom Cien [Internet]. 2022; [citado 9 Jun 2025]; 8(2):1519-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v8i2.2721>
3. Ferrer-Bergua LG, Borrull-Senra AM, Pérez-Velasco C, Montero-Valladares C, Collazo-Vallduriola I, Moya Villanueva S; et al. Rate of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in pediatric emergency departments in Spain. An Pediatr [Internet]. 2022 [citado 9 Jun 2025]; 97(2):95-102. Disponible en: <https://10.1016/j.anpede.2021.07.002>

4. Reyes-Galarza IV, Banegas-Palacio AS, Arreaga-Moran A, Coello-Vera AM, Plúas-Vera AA, Pin-Ponce RM; et al. Revisión bibliográfica: infección del sitio quirúrgico. *Braz J Hea Rev* [Internet]. 2023 [citado 9 Jun 2025]; 6(1): [aprox. 12p.]1806-17. Disponible en:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/56676/41576>
5. Stagnaro JP, Lisarrague S, Bernstein JC, Schell C, Fortunato E, Santolin C; et al. Características clínicas y microbiológicas de infecciones de piel y partes blandas en pacientes pediátricos de dos hospitales de Buenos Aires. *Actual Sida Infectol* [Internet]. 2022 [citado 9 Jun 2025]; 30(108): [aprox. 10 p]. Disponible en: <https://revista.infectologia.info/index.php/revista/article/view/109/156>
6. González-Hernández RM, Romero Martínez V, Hernández Nariño A, Morales Pérez M. Susceptibilidad antibacteriana in vitro de *Staphylococcus aureus* frente a extractos etanólicos de *Rosmarinus officinalis* y *Menta arvensis* cultivadas en Cuba. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* [Internet]. 2023 [citado 9 Jun 2025]; 28(2):e1433. Disponible en:
<https://revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/download/1433/520>
7. Castrillón JD, Machado JE, Gómez S, Gómez M, Remolina N, Ríos JJ. Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria. *Infectio* [Internet]. 2019 [citado 9 Jun 2025]; 23(1):45-51. Disponible en: <https://doi.org/10.22354/in.v23i1.755>
8. González-Romero AC, Cuenca Arteaga MA, Cruz Tenempaguay RA, Araujo Baptista LM. Patrones de susceptibilidad de uropatógenos aislados de pacientes con infección en el Hospital General Docente Ambato. *Rev cuban invest bioméd* [Internet]. 2024 [citado 9 Jun 2025]; 43:e2199. Disponible en:
<https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/download/2199/1556>
9. Jawetz E, Melnick JL, Adelbert EA. *El mundo microbiano*. 9 ed. La Habana: Pueblo y Educación; 1985.
10. Latorre-Barragán F, Guzmán-Chango MJ. Resistencia del *staphylococcus aureus* a la meticilina. *Rev cuban invest bioméd* [Internet]. 2023 [citado 9 Jun 2025]; 42(e2908): Aprox.20p. Disponible en:
<https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/download/2908/1279>
11. Lebeaux, D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev* [Internet]. 2014 [citado 2025 Jun 9]. 78(3):510-43. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4187679/>
12. Ranjbar R, Alam M. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Evidence Based Nursing* [Internet]. 2022 [citado 2025 Jun 9]; 27(1), 16-16. Disponible en: <https://ebn.bmj.com/content/27/1/16.abstract>
13. Simon S, Labandera M. Resistencia antimicrobiana, una pandemia silenciosa. *Salud Mil* [Internet]. 2023 [citado 9 Jun 2025]; 42(1):1-8. Disponible en:
<http://revistaamc.sld.cu/>

<https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/394/846>

14. Alban-Pinzón J. Resistencia a los antibióticos: Estrategias para combatir y prevenir la resistencia bacteriana. *Revista Social Fronteriza* [Internet]. 2024[citado 9 Jun 2025]; 4(4): e334. Disponible en:

<http://www.revistasocialfronteriza.com/ojs/index.php/rev/article/download/334/598>

15. Arias-Ramos D, Chil-Núñez I, Morris-Quevedo H. Estudio de estabilidad en estante de un granulado del hongo. *Rev tecnol Química* [Internet]. 2025 [citado 6 Jun 2025]; 45:159-175. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/rtq/v45/2224-6185-tq-45-159.pdf>

16. Rey-Mafull CA, Llópiz-Yurell JC, Hotza D, García-Gallardo R. Estudio de estabilidad de tabletas de carbón y pepsina obtenidas con carbón activado cubano. *Revista Cubana de Química* [Internet]. 2018 [citado 9 Jun 2025]; 30(1), 160-174. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S222454212018000100013&lng=es&tlng=es.

17. Dehnhardt-Walter L. Vaccine production at the ancient Bacteriological Institute of Chile. *Rev chil Infectol* [Internet]. 2022[citado 9 Jun 2025]; 39(5): 659-666. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182022000500659&lng=es

18. Ochando J, Mulder WJM, Madsen JC, Netea MG, Duivenvoorden R. Trained immunity — basic concepts and contributions to immunopathology. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2023[cited 9 Jun 2025]; 19

(1): 23-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9575643/>

19. Ferreira AV, Domínguez-Andrés J, Merlo Pich LM, Joosten LA, Netea MG. Metabolic Regulation in the Induction of Trained Immunity. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2024[citado 9 Jun 2025]; 46

(7):1-14. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00281-024-01015-8.pdf>

20. Martínez-Villarreal A, Múnera M. La inmunidad entrenada y su papel prometedor en la inmunoterapia del cáncer. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* [Internet]. 2022[citado 9 de junio de 2025]; 53(3):88-92. Disponible en:

http://adm.meducatum.com.ar/contenido/articulos/30700880092_2347/pdf/30700880092.pdf

21. Covián C, Fernández-Fierro A, Retamal-Díaz A, Díaz FE, Vasquez AE, Lay MK, et al. BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [citado 9 Jun 2025]; 10: 1-14. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02806/pdf>

22. Salleras L. Tecnologías de producción de vacunas (II). Vacunas inactivadas. *Vacunas* [Internet]. 2002 [citado 9 de junio de 2025]; 3(2):78-84. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S1576988702702835/first-page-pdf>

23. Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED). Regulación M 116- 23. Requisitos para los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos terminados nuevos y conocidos [Internet]. La Habana, Cuba (Documento regulatorio). 2023 [citado 9 Jun 2025]. Disponible en

<http://revistaamc.sld.cu/>



<https://www.cecmecmed.cu/file/11864/download?token=3QUGa9YS>

24. Instituto de Normalización. NC ISO 23640:2018. Dispositivos médicos para diagnóstico in vitro. Evaluación de la estabilidad de los reactivos para diagnóstico In Vitro. Instituto de Normalización. 2018. [citado 9 Jun 2025]. Disponible en:

<https://documents.pub/document/dispositivos-medicos-para-diagnostico-in-vitro.html?page=4>

25. Ramírez Suarez R, Quesada Leyva L, Nicolau Pestana E, Mosquera Betancourt G. Estabilidad farmacológica del plasma rico en plaquetas activado con ozono. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2025 [citado 9 Jun 2025]; 41. Disponible en:

<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/2162>

26. Lafarga-Lapieza, V; Meroño-Saura, M A; Colastra-Ugena, E; Portela-Sotelo, A; Díaz-Barreda, M D; Barreda-Hernández, D. Estabilidad fisicoquímica y microbiológica de un colirio de insulina 10 UI/mL. O.F.I.L [Internet]. 2024 [citado 9 Jun 2025]; 34(1): 73-77. Disponible en:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-232626>

27. Hernández A, Murillo-Cisneros LM, Parra-Cervantes P, Soto-Vázquez R, Herrera-Márquez AX. Desarrollo de vacunas contra el SARS-COV-2: relaciones entre regulación sanitaria y la propiedad intelectual. Revista Ciencia, Tecnología e Innovación [Internet]. 2022 [citado 9 Jun 2025]; 20(26): 45-88. Disponible en: <https://doi.org/10.56469/rcti.vol20n26.706>

28. Criado MT, Sánchez S, Ferreirós CM. Vacunología clásica y nuevas tecnologías en el diseño de vacunas. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2008 [citado 9 Jun 2025]; 26(9):564-72. Disponible en:

<https://www.researchgate.net/profile/SandraSanchez34/>

[publication/247075290_Vacunologia_clasica_y_nuevas_tecnologias_en_el_diseno_de_vacunas/links/5f2159cf299bf134048f86d0/Vacunologia-clasica-y-nuevas-tecnologias-en-el-diseno-de-vacunas.pdf](https://www.researchgate.net/publication/247075290_Vacunologia_clasica_y_nuevas_tecnologias_en_el_diseno_de_vacunas/links/5f2159cf299bf134048f86d0/Vacunologia-clasica-y-nuevas-tecnologias-en-el-diseno-de-vacunas.pdf)

29. Machado M, Mahy T, Pérez E, Noroña M, Fajardo EM, Izquierdo L. Estudios de estabilidad de vida de estante en condiciones de estrés de la vacuna antileptospirosica vax-SPIRAL®. Vaccimonitor [Internet]. 2007 [citado 9 Jun 2025]; 16(1): 1-5. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025028X2007000100001&lng=es.

30. Quesada-Leyva L, Quintana-Verdecia E, Nicolau-Pestana E, Fuentes-Díaz Z, Hernández-Rodríguez M, Castro-Consuegra M. Estabilidad del Plasma Rico en Plaquetas autólogo mediante la simulación de transporte. Hematología 2023 [Internet]. 2023 [citado 9 Jun 2025]; Disponible en:

<https://eventoshematologia.sld.cu/index.php/hematologia23/2023/paper/viewFile/140/59>

31. Landys-Chovel M. Métodos alternativos como parte de las nuevas tendencias en el control de calidad de vacunas. VacciMonitor [Internet]. 2018 [citado 9 Jun 2025]; 27(3):110-118. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v27n3/vac05318.pdf>

<http://revistaamc.sld.cu/>

32. Yáñez-Chamizo B, Yanelis-Martínez P, González-Cabeza Y, Figueroa-Pérez R, Pérez-Gutiérrez J, Hechavarría-Miláet JA, et al. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) Administración de Riesgo a la Calidad. Su enfoque regulador en las Buenas Prácticas de Fabricación [Internet]. La Habana: CECMED; 2017 [citado 9 Jun 2025]. Disponible en: https://www.cecmec.com/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/bpfarmaceuticas_0.pdf
33. Fernández G.A., Núñez, J.J. Creación de capacidades y desarrollo local: el papel de los Centros Universitarios Municipales. La Habana: Editorial Universitaria Félix Varela; 2020.
34. Muguercia-Montes de Oca F, Martínez-Tena A, Expósito García E. Los estudios de desarrollo local en Cuba. Recorridos espaciales y temporales. Estudios del Desarrollo Social: Cuba y América Latina [Internet]. 2023[citado 9 Jun 2025]; 11(3): 235-246. Disponible en: <https://revistas.uh.cu/revflacso/article/download/7458/6353>
35. Díaz-Canel-Bermúdez M, Fernández-González A. Gestión de gobierno, educación superior, ciencia, innovación y desarrollo local. Retos de la Dirección [Internet]. 2020[citado 9 Jun 2025]; 14(2): 5-32. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2306-91552020000200005&lng=es&tlng=es
36. Ruiz-Toledo, N. La dirección de los procesos de desarrollo local del deporte desde un enfoque de ciencia. Márgenes. Revista multitemática de desarrollo local y sostenibilidad [Internet]. 2024[citado 9 Jun 2025]; 12(1), 165-179. Disponible en: <https://revistas.uniss.edu.cu/index.php/margenes/article/view/1789/version/1826>
37. Díaz-Canel Bermúdez MM, Delgado-Fernández M. Modelo de gestión del gobierno orientado a la innovación. Revista Cubana de Administración Pública y Empresarial [Internet]. 2020[citado 9 Jun 2025]; 4(3) 300-321. Disponible en: <https://apye.esceg.cu/index.php/apye/article/view/141/97>
38. Paez-González Y, Gutiérrez-Segura M, Niño Peña A, Perodín Leyva Y, Tamayo Avila Y, Romero Junquera CR. Nivel de conocimiento en estudiantes sobre lesiones traumáticas con la utilización de un software educativo. Correo Científico Médico (CCM) [Internet]. 2025[citado 9 Jun 2025]; 29: [aprox. 14 p]. Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/download/5207/2630>
39. Hernández-Navarro EV, Negrete-Gordón KF. El desarrollo sostenible en la Educación Superior de la disciplina Embriología. MEDICIENCIAS UTA [Internet]. 2025[citado 9 Jun 2025]; 9 (1):77-86. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/medi/article/download/2721/3148>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Edilberto Machado-del Risco (Conceptualización. Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Metodología. Supervisión. Redacción-revisión y edición).

Alexis Labrada-Rosado (Curación de datos. Análisis formal. Redacción – revisión y edición).

Cira Cecilia León-Ramentol (Análisis formal. Redacción – revisión y edición).

Elizabeth Nicolau-Pestana (Curación de datos. Análisis formal).