

Modulación de la respuesta inmune frente a infecciones: Vacunación

Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología.
Inmunología. Facultad de Medicina, UBA.

Autores:

- **Dra Mercedes Cabrini.** Docente de Inmunología. Médica infectóloga. Hospital Fernández. Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista en Infectología. Hospital Fernández. CABA.
- **Sofía Stover.** Docente de Inmunología. Fac. Medicina. UBA. Residente de Infectología. Hospital Fernández. CABA.
- **Mercedes Lincuez.** Docente de Inmunología. Estudiante de Medicina. UBA.
- **Valeria Ochoa.** Docente de Inmunología. Estudiante de Medicina. UBA.
- **Nicolás Pablo Schain.** Docente de Inmunología. Médico. UBA.

INDICE

Introducción	3
Breve reseña histórica sobre el origen de las vacunas	4
Clasificación de las vacunas	5
Vacunas atenuadas	6
Vacunas inactivadas	8
Vacunas fraccionadas	8
Nuevas estrategias de inmunización: desarrollo de vacunas por ingeniería genética.....	10
Vacuna Hepatitis B.....	10
Vacuna HPV (Virus Papiloma Humano)	11
Vacunas aún en desarrollo:	12
Vías de administración.....	13
Diferencias en la respuesta inmune según la vía.....	14
Composición de las vacunas	15
Líquido de suspensión.....	15
Excipientes	15
Adyuvantes.....	16
Clasificación según mecanismo de acción de los adyuvantes	17
Clasificación según características fisicoquímicas de los adyuvantes	18
Características de las vacunas	19
Relación costo/beneficio	20
Vacunas y su impacto en salud pública	21
El camino de la erradicación	22
Obstáculos en aplicación de programas de vacunación	23
Carácter obligatorio de la vacunación	24
Motivaciones de los individuos que se oponen a la vacunación	25
Impacto de la no vacunación individual en la comunidad	25
Inmunización y su gran impacto desarrollo humano	26
Conclusiones y perspectivas	29
Glosario.....	29
Bibliografía	32

Introducción

Las enfermedades infecciosas son una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. Hay dos medidas que han tenido gran impacto en la salud pública modificando en el curso evolutivo de las enfermedades infecciosas: las medidas de saneamiento y la implementación de vacunas a nivel mundial.

Las prácticas realizadas con el objetivo de modular la respuesta inmune frente a infecciones datan desde el siglo XVI, mucho tiempo antes incluso del desarrollo de la teoría microbiana como etiología de las enfermedades infecciosas establecida por *Louis Pasteur* (1822-1895).

El término “vacunación” se origina a partir del trabajo de *Edward Jenner* (1749-1823) sobre *variola vaccinae* (viruela de la vaca) mediante el cual logró inmunizar contra la viruela humana utilizando la viruela bovina.

El avance en el campo de la biología, inmunología y biotecnología ha permitido superar el empirismo inicial que dominó el desarrollo de las vacunas, logrando en la actualidad vacunas más eficaces, seguras y con una base científica racional en su desarrollo.

Entendemos por “vacunación” a la inducción deliberada de la respuesta inmune que implica una exposición antigénica que induce una respuesta inmune activa con el objetivo de conferir protección total o parcial para ese agente inmunizante. **(Fig 1)**

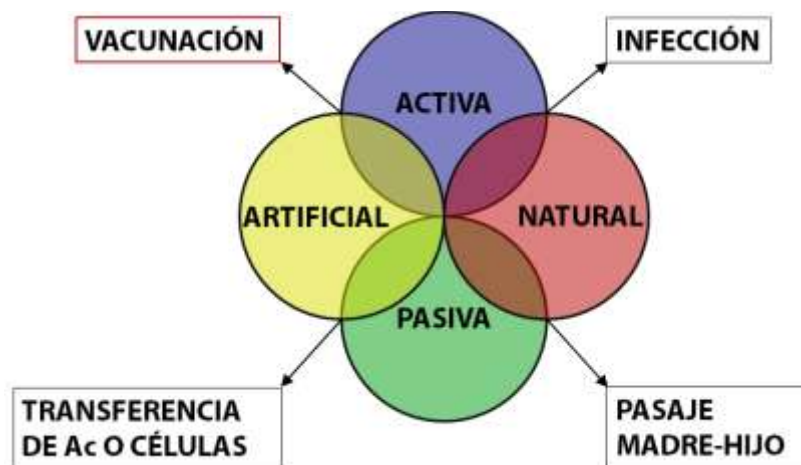


Fig 1. Generación de respuesta inmune activa en forma natural (infección) o artificial (vacunación). Respuesta inmune pasiva generada en forma natural (transferencia de anticuerpos de madre a hijo) o artificialmente (administración de gammaglobulinas).

Breve reseña histórica sobre el origen de las vacunas

La viruela fue, desde tiempos remotos, una enfermedad que generaba epidemias en todo el mundo causando graves secuelas como ceguera y deformaciones, y cifras de mortalidad que alcanzaban un 20-30% de los afectados. Era de conocimiento popular que “en el mundo, nadie tiene verdaderamente esa enfermedad dos veces en la vida”. Hoy conocemos éste fenómeno como memoria inmunológica y es el fundamento de la vacunación.

En 1774, antes de que se conocieran los estudios de Edward Jenner, el padre de la vacunación, ocurrió un curioso caso que permaneció silente y hoy podría considerarse la primera vacuna. Benjamin Jesty, un granjero inglés, supo que dos mujeres que trabajaban ordeñando sus vacas cuidaban familiares con viruela sin riesgo de contraerla, ellas argumentaban que haber padecido la viruela de origen vacuno las protegía de la enfermedad. Entonces Jesty hizo que su mujer y sus hijos tomaran contacto con el material de las ubres de una vaca infectada con viruela vacuna, esperando protegerlos contra la fatal enfermedad. Años después, a causa del avestamiento de una epidemia de viruela, un médico de la región practicó la variolación en los niños del pueblo, incluidos los hijos de Benjamin J. Este método, antecesor de la vacunación, era practicado ya en el Imperio Chino durante el siglo XVI, y consistía en inocular el virus de la viruela humana (extraído de una pústula o costra de un enfermo) por vía cutánea al sujeto a inmunizar. En la mayoría de los casos generaba solo una enfermedad de mediana gravedad y confería protección. A diferencia de los otros niños variolados, los de la familia Jesty no presentaron síntoma alguno.

Edward Jenner no conocía esta historia, pero era de conocimiento popular el fenómeno de protección contra la viruela que se daba en las ordeñadoras, y decidió estudiarlo. Con una fuerte convicción de poder combatir la terrible enfermedad, en 1796, inoculó a un niño (James Phipps) el material de una pústula de la mano de una mujer infectada por viruela vacuna y, dos meses después, le inoculó el material de una pústula de viruela humana. James, al igual que los hijos de Jesty, no presentó ningún síntoma. Su investigación fue un hito de la medicina basada en la evidencia y su trabajo confirmó su hipótesis mediante la utilización del método científico que permitió sentar las bases que luego servirían para los desarrollos científicos de Louis Pasteur en la creación de la vacuna atenuada contra la rabia.

En 1885, habiendo vacunado con éxito numerosos perros, acudieron a Pasteur dos muchachos mordidos por perros rabiosos, prácticamente condenados por la fatal enfermedad. Sin mucho que perder, los vacunó con éxito y sobrevivieron. Este hecho marcó el nacimiento de las vacunas atenuadas: más seguras, sin necesidad del pasaje de material de persona a persona (o vaca-persona, como en la viruela) ni riesgo de transmisión de otras enfermedades, y con alta eficacia.

Tanto Jenner como Pasteur tuvieron oposición de gran parte de la sociedad, justificando que la vacunación interfería con los planes divinos o que era más riesgosa que no vacunarse. Hasta el día de hoy, hay sectores que se oponen a la vacunación, y es una de las causas, junto con las limitaciones de recursos, de la falta de erradicación de ciertas enfermedades inmunoprevenibles.



"Lo que hace al virus de la viruela vacuna tan extremadamente singular es que la persona que ha sido infectada está para siempre segura de la infección por el virus de la viruela humana" (1798, Edward Jenner)



"Insto a Uds. a interesarse en los sagrados dominios de los laboratorios, que son los templos del futuro. Allí es donde la humanidad crecerá y se fortalecerá." (1822-1895, Louis Pasteur)

Clasificación de las vacunas

La gran mayoría de las vacunas disponibles son obtenidas a partir de los agentes infecciosos contra los cuales está dirigida o por medio de la producción de alguno de sus componentes microbianos.

Existen diferentes formas de clasificarlas (**Tabla 1**):

- Según su naturaleza microbiológica: vacunas virales o bacterianas.
- Según su composición: vacunas atenuadas e inactivadas. Estas a su vez pueden ser divididas según posean el microorganismo entero o fracciones del mismo.

La utilización de metodología basada en ingeniería genética ha permitido expandir el campo de desarrollo de vacunas tanto en la producción antigénica como en medios de vehiculización como por ejemplo para vacuna Hepatitis B, vacuna HPV (Virus Papiloma Humano) y vacuna recombinante contra el virus influenza.

CLASIFICACION		TIPO DE VACUNA
VACUNAS ATENUADAS		
Virales		Sabin u OPV Varicela Fiebre amarilla SPR o SR (MMR o MR)
	Bacterianas	BCG
VACUNAS INACTIVADAS		
Enteras	Virales	Salk o IPV Rabia Influenza Hepatitis A
	Bacterianas	Pertusis Tifoidea Cólera
Fraccionadas	Subunidades	Hepatitis B Influenza Pertusis acelular
	Toxoides	Difteria Tétanos
	Polisacáridos	Puros Neumocócica Meningocócica
		Conjugados Haemophilus Influenzae tipo B Neumocócica Meningocócica

Tabla 1. Clasificación de las vacunas

Vacunas atenuadas

Las vacunas atenuadas son aquellas elaboradas con el microorganismo vivo causante de la enfermedad, modificado mediante técnicas de laboratorio que atenúan los mecanismos o factores fundamentales de su virulencia, conservando la capacidad de imitar la infección obtenida naturalmente, sin causar enfermedad o solo una forma muy leve de ella.

Generalmente, requieren menos dosis para alcanzar una respuesta inmune adecuada. Esta efectividad está dada por la actividad sinérgica con los RRP (receptores de reconocimiento de patrones), su capacidad de replicación y la persistencia prolongada de los antígenos, que confieren a la vacuna mayores niveles de inmunogenicidad. La inmunidad inducida por las vacunas atenuadas incluye tanto una respuesta celular como humoral.

Las vacunas atenuadas administradas por vía parenteral, inducen una respuesta humoral mediada principalmente por la producción de IgG sérica (la respuesta más frecuente inducida por vacunas), que limita la replicación, y evita el desarrollo de la enfermedad. Cuando estas vacunas son administradas por vía oral o intranasal, inducen una respuesta humoral con producción de IgA secretoria, particularmente útil para la neutralización del patógeno en la luz de la mucosa por la que ingresa. Ejemplo de éstas son las vacunas atenuadas contra Rotavirus, Poliovirus vía oral e Influenza intranasal.

También pueden inducir una respuesta celular necesaria, por ejemplo, en el caso de la vacuna contra *M. tuberculosis* (BCG) que requiere la producción de linfocitos (Th1), activación de macrófagos y la consiguiente formación del granuloma, que contiene la infección evitando las formas clínicas más graves de la enfermedad.

Otra ventaja que presentan estas vacunas es el requerimiento de menor cantidad de dosis que permitan alcanzar una respuesta inmune adecuada.

Los métodos clásicos de atenuación se basan básicamente en pasajes sucesivos de los preparados en diversos medios de cultivo. Algunos de los sistemas más utilizados para la elaboración de estas vacunas son:

- Utilización de cepas virulentas en animales pero avirulentas para el hombre.
- Pasajes sucesivos en medios de cultivo (bacterias) o sistemas celulares (virus) utilizado por ejemplo para la BCG o la triple viral (SRP), respectivamente.
- Utilización de medios de cultivo con condiciones ambientales modificadas: Termosensibles o adaptados al frío (variedades cold adapter) por ejemplo el virus de la gripe para vacuna atenuada de aplicación nasal. Estos microorganismos replicarán libremente en las vías respiratorias superiores las cuales se encuentran a más bajas temperatura (32-34 C°), sin embargo están imposibilitados de replicar en la vías aéreas inferiores las cuales se encuentran a temperaturas un poco más elevadas (37 C°) no desarrollando así enfermedad (esta vacuna no está disponible en Argentina).
- Recombinación de genomas, mediante la coinfección de dos virus con genomas diferentes en cultivos celulares, generalmente un virus animal no patógeno con otro que contiene los genes deseados que codifican el antígeno inmunizante. Por ejemplo, en la vacuna rotavirus.

Una de las desventajas que presentan las vacunas con microorganismos vivos atenuados es la posibilidad de que los mismos, al replicar en el individuo vacunado, muten su genoma y reviertan hacia formas virulentas con el consecuente desarrollo de la enfermedad y/o sus complicaciones. Esta posibilidad adquiere particular relevancia en pacientes inmunocomprometidos debido a su incapacidad de controlar eficazmente la replicación del agente vacunal.

El uso de vacunas atenuadas en individuos con algún grado de compromiso de su sistema inmune requiere determinados lineamientos y especial cuidado, representando ésta una importante limitación en su uso. Los huéspedes inmunocomprometidos, ya sea de forma primaria o secundaria a otras patologías o a su tratamiento (p. ej. uso de corticoides en altas dosis y de forma prolongada o quimioterapia) no deben recibir vacunas con microorganismos vivos atenuados como indicación general, si bien debe evaluarse la indicación de cada vacuna y en cada paciente en particular.

Vacunas inactivadas

Estas vacunas están compuestas por microorganismos muertos/inactivados mediante métodos químicos como formalina, fenol y betapropiolactona, por calor o radiación. Las mismas pueden incluir microorganismos enteros, o subunidades o fracciones de los mismos.

Son ventajosas respecto de las anteriores, ya que estos microorganismos pierden la capacidad de replicar y por ende de producir enfermedad en el individuo vacunado o transmitirse a otra persona, sin embargo, al conservar su constitución antigénica les permite inducir una respuesta inmune. La eliminación de su patogenicidad hace a estas vacunas mucho más seguras para la inmunización, pudiendo ser aplicadas sin riesgo en individuos inmunocomprometidos.

En comparación con las vacunas atenuadas son menos inmunogénicas, desencadenan una respuesta fundamentalmente humoral y requieren de múltiples dosis y/o refuerzos para alcanzar niveles protectores duraderos de anticuerpos, además del uso de adyuvantes. Son vacunas mucho más estables y pueden almacenarse y transportarse mediante liofilización.

Según su constitución antigénica podemos clasificarlas de la siguiente manera:

- **Vacunas con microorganismos enteros:** Las mismas consisten del microorganismo completo. Implican la administración de una gran cantidad de antígenos, incluyendo muchos que no participan en la respuesta protectora del huésped. Ello, puede interferir con la respuesta frente a antígenos protectores o llevar a la generación de reacciones de hipersensibilidad, locales o generalizadas.
Un ejemplo de este tipo de vacunas sería la vacuna celular que se utiliza contra *Bordetella pertussis*, incluida en la DTPw (Difteria-Tetanos-Pertusis w de whole-entero), que es el patógeno que ocasiona la tos convulsa.
- **Vacunas fraccionadas:** Luego de la identificación del antígeno que actúa como principal determinante inmunogénico se elaboran preparaciones purificadas o se producen de forma sintética. Se caracterizan por presentar menor reactogenicidad con respecto a las anteriores, consecuente a la eliminación de componentes no deseados presentes en el microorganismo entero. Un ejemplo es la vacuna contra *Bordetella pertussi* acelular incluida en la DTPa (Difteria-Tetanos-Pertusis acelular). Las vacunas fraccionadas pueden estar compuestas por diferentes subunidades, toxoides o polisacáridos capsulares.

Vacunas fraccionadas

- **Vacunas de subunidades:** Utilizan sólo una parte del patógeno de interés para provocar una respuesta por parte del sistema inmune. Algunos ejemplos pueden ser la vacuna que se utiliza contra *B. pertussis* (acelular), Influenza y virus hepatitis B.
- **Vacunas con toxoides:** Algunas enfermedades no son causadas directamente por el patógeno en sí mismo, sino por la toxina que producen. Un ejemplo de ello es el tétanos o

la difteria. Para proteger contra estas enfermedades, es útil montar una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra la toxina. Ello se logra administrando un “toxóide”, es decir, una toxina inactivada o detoxificada pero que mantiene su inmunogenicidad. Estas vacunas no suelen ser muy inmunogénicas por lo que requieren el uso de adyuvantes y la aplicación de múltiples dosis. Los adyuvantes son sustancias que potencian la inmunogenicidad de las vacunas por distintos mecanismos, como se explicará luego.

- **Vacunas polisacáridas:** Múltiples patógenos poseen como componente fundamental de su superficie una cápsula polisacárida. La generación de anticuerpos dirigidos contra éstos resulta en una respuesta protectora y eficaz frente a la infección. Este tipo de vacunas se subclasifican en dos grupos según su composición:
 - **Vacunas de polisacáridos puros:** Poseen epitopes repetitivos que pueden activar a linfocitos B a través del entrecruzamiento de sus BCRs. La respuesta inducida será T-independiente y no generará incremento de la afinidad de los anticuerpos ni memoria inmunológica. Para este tipo de respuesta son esenciales los linfocitos B1 y B2M, que producen anticuerpos polirreactivos y de baja afinidad. Estos tipos celulares completan su maduración aproximadamente a los 2 años de vida. Por ello, estas vacunas no suelen ser aplicadas en niños menores de dos años, aunque se contemplan excepciones. Podemos citar como ejemplos a las vacunas polisacáridas contra el neumococo o contra el meningococo.
 - **Vacunas Conjugadas:** Son de particular importancia en los niños menores a 2 años, que tienen inmaduros los mecanismos que subyacen a la respuesta T-independiente, o en pacientes inmunocomprometidos. Están compuestas por polisacáridos asociados a un antígeno proteico que funciona como transportador o carrier. El carrier proteico permitirá la inducción de una respuesta T-dependiente con la cooperación T-B necesaria para la activación de linfocitos B2 y producción de células B de memoria, switch isotípico y maduración de la afinidad de los anticuerpos. Ello permitirá generar plasmocitos de vida media larga y anticuerpos con alta afinidad dirigidos contra los polisacáridos capsulares. **(Fig 2)**

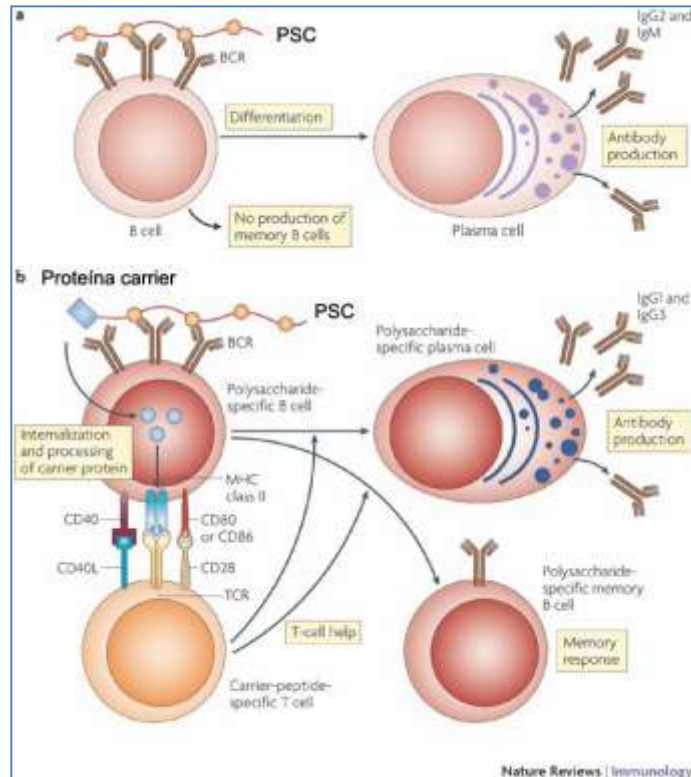


Fig. 2. Respuesta antígeno T- independiente (a) y respuesta T-dependiente (b).

Nuevas estrategias de inmunización: desarrollo de vacunas por ingeniería genética

En los últimos años se han aplicado nuevas estrategias para la producción antigénica o vehiculización de los antígenos en el desarrollo de vacunas. Estas propuestas surgen a raíz del avance en las técnicas de ingeniería genética y del mayor conocimiento sobre el funcionamiento del sistema inmune. Algunas de ellas ya han sido aprobadas y son de amplia utilización, como la producción del antígeno se superficie del virus de Hepatitis B para el desarrollo de esta vacuna, o el desarrollo de las “virus like particles” (VLPs) para la vacuna de HPV (Virus Papiloma Humano).

El término vehiculización se refiere a las posibles formas de lograr que un antígeno llegue al destino deseado como puede ser el interior celular. La utilización de “vehículos” pretende mejorar la respuesta inmunitaria contra el patógeno de interés, incorporando al antígeno a compartimientos celulares en los que se encuentra en el transcurso de una infección por el patógeno, evitando de este modo los riesgos que conllevaría administrar un agente replicativo.

Vacuna Hepatitis B

La vacuna recombinante de hepatitis B se produce a partir de una suspensión estéril del antígeno de superficie viral (HBsAg) que forma parte de la cápside viral y se produce en levaduras de

Saccharomyces cerevisiae. El gen que codifica este antígeno es insertado mediante un plásmido dentro de la levadura que la produce. Una vez sintetizado, el antígeno es liberado al medio extracelular al producirse la lisis celular. y es purificado del sobrenadante (Fig. 3). Para conferir adecuada inmunogenicidad estas vacunas requieren de adyuvantes.

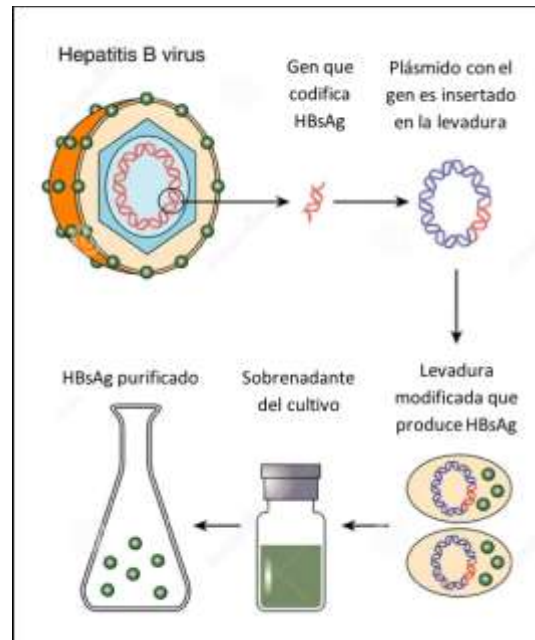


Fig. 3. Producción de vacuna hepatitis B recombinante.

Vacuna HPV (Virus Papiloma Humano)

El desarrollo de esta vacuna se basa en la generación de VLPs (Viral Like Particles o pseudoviriones) formadas por el ensamblaje de proteínas de la cápside viral sin contener material genético en su interior, lo que las hace no replicativas y por lo tanto no infectivas. El HPV es un virus con potencial oncogénico por lo que una vacuna atenuada o inactivada del virus entero podría asociarse a riesgo oncogénico.

Los genes que codifican para la proteína de superficie L1 de HPV son introducidos mediante plásmidos en sistemas de levaduras o baculovirus para su producción (**Fig. 4**), estas proteínas tienen la propiedad de inducir su autoensamblado formando así la estructura simil viral. En comparación con las vacunas inactivadas fraccionadas, explicadas anteriormente, su conformación por epitopes repetitivos, su tamaño y geometría que se asemeja al virus real le otorgan a la vacuna mayor inmunogenicidad. La producción de las VLPs con proteína de superficie L1 del HPV confieren similitud antigénica con la cápside viral y también da la posibilidad de ser internalizadas, procesadas por células presentadoras de antígenos y de activar linfocitos T (CD4 y CD8), induciendo una adecuada inmunidad celular. Este tipo de vacunas también genera una potente respuesta humoral con la producción de anticuerpos neutralizantes que previenen la infección por HPV.

Una limitación en el uso de esta metodología es el número de antígenos contra los cuales se desea inmunizar, ya que los mismos deben ser introducidos dentro de un plásmido y su capacidad es limitada. Otra desventaja es el alto costo de su producción.

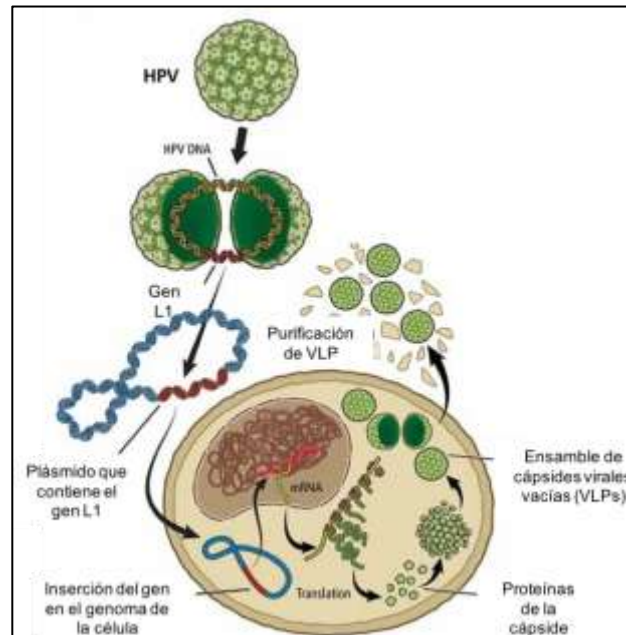


Fig. 4. Producción de VLPs en sistema de levaduras.

Vacunas aún en desarrollo:

- **Vacunas atenuadas mediante modificación genética (tecnología de genética reversa):** Requieren de la identificación de las zonas que codifican para los factores de virulencia, para luego ser modificadas o delecionadas para que pierdan su virulencia.
- **Vacunas de péptidos sintéticos:** Involucran la síntesis de péptidos a partir de la información de la secuencia de la proteína que codifica a los antígenos más relevantes. La gran desventaja de esta técnica es que los péptidos generados tienen una estructura lineal y no tridimensional como habitualmente se encuentran en su forma natural, lo que dificulta su reconocimiento y hace a estas vacunas menos inmunogénicas.
- **Vacunas anti-idiotipo:** Involucran la administración de anticuerpos que reproducen la morfología del antígeno con el que se desea inmunizar.
- **Vacunas de ADN desnudo:** consisten en la administración del plásmido de ADN que codifica el gen de interés y un promotor que permite su expresión en la célula blanco. Este tipo de vacunas no generan una vigorosa respuesta inmune y tiene otra desventaja que es el potencial desarrollo de respuestas autoinmunes si hay reacción contra el ADN.

directamente. La transfección in vivo de células es aún un proceso ineficiente lo que limita su aplicación.

- **Vacunas con vectores virales o bacterianos vivos:** permiten la vehiculización de material genético al interior celular permitiendo generar una adecuada respuesta tanto humoral como celular. La gran desventaja de esta técnica es la generación de anticuerpos neutralizantes contra el vector que puede afectar la respuesta inmune ante nueva vacunación con el mismo vector ya que el mismo es neutralizado por anticuerpos pre-existentes.

Vías de administración

Al igual que para muchos fármacos, existen varias vías de administración posible para las vacunas. La elección de la vía está determinada por varios factores, entre los que se incluyen la composición de la vacuna (ver más adelante), el tipo de respuesta esperada y los posibles efectos adversos que puede traer la aplicación.

En forma práctica, podemos clasificar a las vías en oral y parenteral. A su vez, esta última se puede subclasificar en intradérmica, subcutánea e intramuscular.

Vía oral

Consiste en la aplicación de la vacuna, en forma de gotas, en la cavidad oral para su deglución. Dado que los antígenos administrados por esta vía deben resistir los mecanismos innatos de la vía digestiva y superar los mecanismos de tolerancia oral, las vacunas licenciadas hasta el presente para ser administradas por esta vía, son a microorganismo vivo atenuado. Ello permite su replicación en ciertas mucosas y, como ya se mencionó, hace a estas vacunas inmunogénicas, pero a su vez conlleva la desventaja de una posible reversión a la virulencia de la cepa salvaje. Algunas de las vacunas que se aplican por esta vía son la vacuna antipoliomielítica oral (OPV), o Sabín, y la vacuna de rotavirus.

Vía nasal

La vía nasal aplicada mediante aerosol, usada en una de las vacunas licenciadas para Influenza en EEUU, es otra vía de administración posible, que permite generar inmunidad en el sitio que es puerta de entrada del virus. No obstante esto, el CDC (Centro de Control de Infecciones de EEUU) ha determinado que no existe diferencia en la protección conferida respecto de la vacuna parenteral. En Argentina ninguna vacuna licenciada se administra por esta vía.

Vía intradérmica

Esta vía utiliza una aguja para aplicar la vacuna en la dermis, el tejido conectivo de la piel. Este tipo de administración no puede usarse en vacunas que posean hidróxido o fosfato de aluminio como adyuvantes, ya que genera importante inflamación local con riesgo de lesiones como granulomas y/o necrosis cutánea. En nuestro país la única vacuna que se administra por esta vía es la BCG.

Vía subcutánea

Es aquella en la que la inyección de la vacuna se realiza en el tejido celular subcutáneo, o hipodermis; es decir, en un sitio más profundo que la anterior. Al igual que la intradérmica, esta vía tampoco permite la aplicación de hidróxido o fosfato de aluminio. Por esta vía se administran la triple viral y la vacuna de la varicela.

Vía intramuscular

Consiste en la aplicación de la vacuna en la región muscular, ya sea deltoidea o cuadriceps lateral. Es la forma de aplicación más profunda y permite el uso de adyuvantes a base de sales de aluminio. Es la vía elegida para la aplicación de la mayoría de las vacunas que están actualmente en el calendario.

Diferencias en la respuesta inmune según la vía

Como mencionamos previamente, una de las variables a tener en cuenta al evaluar la vía de administración a utilizar al diseñar una nueva vacuna, es el tipo de respuesta inmune que se desea evocar. Si bien la respuesta varía según el antígeno, en líneas generales la administración oral de las vacunas, con la subsiguiente activación de linfocitos T y B en los sitios inductivos del GALT produce una mayor proporción de IgA en comparación con la administración parenteral, generalmente intramuscular, en la que predomina la IgG. Por otra parte, la vía oral imprime un patrón de homing en los linfocitos que los lleva a extravasarse en la mucosa gastrointestinal (medido como porcentaje de células que expresan la integrina $\alpha 4\beta 7$). Este tipo de respuesta es preferida para prevenir las infecciones cuya ruta de entrada es la digestiva (como por ejemplo la poliomielitis, el cólera o rotavirus). Además, debido a que existe replicación y eliminación de microorganismos por vía fecal, se da el fenómeno de inmunización del entorno con efecto rebaño. Es decir, los contactos del paciente vacunado entran en contacto con el microorganismo atenuado y desarrollan una respuesta similar al paciente, permitiendo ampliar el rango de personas protegidas.

Si en el entorno del paciente existe una persona inmunocomprometida, cabe la posibilidad de que esta última desarrolle la enfermedad, por eso es de buena práctica interrogar sobre posible inmunocompromiso tanto en el individuo que será vacunando como en los convivientes del mismo.

La vía intramuscular es la más utilizada y tiene la particularidad de que los antígenos son depositados en un tejido altamente vascularizado, pero a diferencia de la vía intradérmica o subcutánea, es un sitio más pobre en célula presentadora de antígenos profesionales. Es por esto que es fundamental el uso de adyuvantes para lograr una adecuada respuesta inflamatoria local y permitir el depósito y liberación lenta del antígeno para lograr una adecuada respuesta inmune a la vacuna.

Composición de las vacunas

Las vacunas, además del componente antigénico, pueden contener otras sustancias en su composición, como líquido de suspensión, excipientes (conservantes, estabilizantes, antibióticos) y/o adyuvantes.

Líquido de suspensión

Es la solución en la que se disuelven o emulsionan los demás componentes, y que permite su administración. Generalmente es agua destilada o solución salina, pero puede ser el medio de cultivo donde se produjo el antígeno (células diploides humanas (HDCV), células primarias de embrión de pollo (PCECV), células de riñón de mono (células Vero) (PVRV), embrión de pato purificado (PDEV)). Es importante tener en cuenta la naturaleza del líquido de suspensión, ya que se pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad a los medios de cultivo.

Excipientes

Son elementos sin capacidad inmunogénica, cuya finalidad es prevenir el crecimiento de bacterias (antibióticos) o estabilizar el antígeno, lo que permite preservar las vacunas por mayor cantidad de tiempo, o producir frascos multidosis. Dentro de esta categoría se encuentra el timerosal, un compuesto de mercurio orgánico utilizado como conservante en algunas vacunas cuyo uso ha sido ampliamente discutido a nivel mundial. En la naturaleza el mercurio se encuentra en dos formas posibles muy diferentes en cuanto a su potencial toxicidad: metilmercurio y etilmercurio. La exposición a alta concentración de metilmercurio, que se encuentra en algunos peces y mariscos, puede asociarse a toxicidad significativa. El timerosal se metaboliza en el organismo a etilmercurio y tiosalicilato, productos de corta vida media y baja toxicidad que son rápidamente eliminados del organismo por lo que su uso no implica un riesgo significativo.

El timerosal se utiliza en frascos multidosis para inhibir la contaminación de las vacunas con bacterias u hongos. La evidencia acumulada hasta la fecha por los programas de vigilancia establece que su uso es seguro y ha desestimado su potencial asociación con el desarrollo de autismo. Incluso su remoción de la mayor parte de las vacunas licenciadas a partir del 2001, más asociado a miedos populares que basados en evidencia científica, ha demostrado que no hubo

ningún impacto en los reportes que aún muestran cifras en aumento de autismo a pesar del limitado uso actual del timerosal. La asociación con esta alteración neurológica ha sido desestimada por la mayoría de las organizaciones mundiales de referencia.

Su utilidad en frascos multidosis es avalada actualmente por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como una de las mejores opciones para programas de inmunización sistemática en muchos países, especialmente aquellos con recursos limitados, ya que su uso en frascos multidosis es seguro, eficaz, reduce la capacidad de almacenamiento necesaria, genera menores desechos y reduce el costo de las vacunas.

Adyuvantes

El término adyuvante viene del latín “adjuvare”, que significa ayudar o asistir. Son componentes capaces de incrementar la inmunogenicidad de las vacunas, o modificar el tipo de respuesta que se desarrolla contra los antígenos vacunales.

Los mecanismos de acción son múltiples y diferentes por lo que debe elegirse el adyuvante más idóneo para el desarrollo de cada vacuna según la patogenia de cada infección. El desarrollo de adyuvantes presenta el desafío de lograr el difícil balance entre máxima potencia evitando la excesiva reactogenicidad que los haga riesgosos.

Su desarrollo data desde el inicio del siglo XX, mucho antes de que se conocieran los mecanismos esenciales que están implicados en la adecuada inducción de la respuesta inmune adaptativa. Si bien han sido utilizados por casi 100 años aún se desconocen los mecanismos de acción de muchos adyuvantes o están simplemente teorizados.

La historia de los adyuvantes se remonta a 1925, cuando *Ramón et al.* observaron que los caballos vacunados contra la difteria que desarrollaban un absceso en el sitio de inyección, generaban un mayor título de anticuerpos que aquellos que no lo hacían. Los autores concluyeron que las sustancias que se formaban en el sitio del absceso eran las responsables de este cambio. Sin embargo, el punto clave en el origen de los adyuvantes en la vacunología fue el trabajo de *Glenny et al.*, quienes, en 1926, demostraron la actividad adyuvante de las sales de aluminio en una vacuna contra la difteria y la denominaron genéricamente como “adyuvantes de alumbre”. Posteriormente, en 1936, una década después de los trabajos de *Ramón y de Glenny*, un médico e inmunólogo húngaro *Jules T. Freund*, formuló una emulsión a base de agua y aceite mineral que contenía micobacterias muertas para ser usada como adyuvante. Esta mezcla, que más tarde se conocería como el Adyuvante Completo de Freund, es uno de los adyuvantes más potentes conocidos hasta el momento, pero también uno de los más tóxicos, debido a sus severas reacciones locales. A la fecha sólo está aprobado para uso veterinario. El mismo adyuvante sin las micobacterias, que fue desarrollado por *Stuar-Harris* en 1969 y es conocido como el Adyuvante Incompleto de Freund, ha sido utilizado en formulaciones de vacunas humanas a lo largo de la historia.

Los adyuvantes utilizados en la confección de vacunas son útiles para:

- **Mejorar la inmunogenicidad:** Las vacunas inactivadas, y especialmente aquellas producidas a partir de antígenos purificados, son poco inmunogénicas. Los adyuvantes permiten mejorar la respuesta de estas vacunas, reduciendo la cantidad de dosis necesarias.
- **Disminuir la dosis de antígeno en cada vacuna:** Esto ayuda a evitar los efectos adversos.
- **Mejorar la eficacia:** Ayudar a que las vacunas logren el efecto deseado, especialmente en algunas poblaciones con menor respuesta como neonatos, ancianos e inmunocomprometidos

Los adyuvantes deben idealmente cumplir con las siguientes características:

- Larga vida media
- Estable
- Biodegradable
- Bajo costo de producción
- Promover una apropiada respuesta inmune celular y/o humoral
- No generar efectos adversos (potencia vs. toxicidad)

Los adyuvantes pueden clasificarse según su mecanismo de acción o sus características fisicoquímicas.

Clasificación según mecanismo de acción de los adyuvantes

1. **Sistemas de entrega/depósito:** Regulan la interacción entre los antígenos y las células del sistema inmune.
2. **Inmunomoduladores:** Interaccionan con receptores para activar, generalmente, a las células presentadoras de antígeno profesionales.

Sistemas de entrega/depósito

Dentro de este grupo encontramos a las sales de aluminio, a las emulsiones y a los virosomas. Para facilitar la interacción antígeno-CPA, los adyuvantes poseen varios mecanismos:

- **Efecto depósito:** La adsorción de los antígenos en redes formadas por el adyuvante ayuda a mantener las características físicas y químicas del antígeno por más tiempo, prolongando la duración de la interacción entre los mismos y las células presentadoras de antígeno. Este fue el primer mecanismo de acción propuesto, y por muchos años se creyó que era el único. Varios estudios demuestran que el rol de este efecto no es el más importante para generar adyuvancia.

- **Efecto profagocítico:** Las partículas antígeno-adyuvante facilitan su incorporación a las CPA, aumentando la velocidad de captación. Estudios in vitro indican que, además, estimularían la maduración de las CPA, incrementando la expresión de moléculas CMH-II y de moléculas coestimuladoras (CD80/86 y CD40).
- **Efecto quimiotáctico:** El depósito de adyuvante en el sitio de inoculación facilita el reclutamiento de células del sistema inmune. Las sales de aluminio y las emulsiones a base de escualeno poseen este mecanismo.

Inmunomoduladores

Dentro de este grupo se incluyen distintos ligandos de receptores de CPA. Los más estudiados son los agonistas de receptores Toll (TLR) y receptores NOD (NLR).

- **Agonistas TLR:** El estímulo de receptores tipo Toll resulta en la activación del factor de transcripción NF- κ B, de MAPKs y otras vías que modulan la respuesta inmune. A pesar de los múltiples ensayos clínicos realizados con estos adyuvantes, solo el monofosforil lípido A (MPL), derivado del lipopolisacárido (LPS) de *Salmonella minnesota*, un agonista TLR4, ha sido aprobado para su uso en humanos.
- **Agonistas NLR:** Si bien no existen adyuvantes aprobados para uso en humanos cuyo mecanismo de acción esté mediado por NLR, existen estudios que sugieren que las sales de aluminio son capaces de activar NLRP3, ya sea directamente o a través de intermediarios reactivos del oxígeno (IROs), de ácido úrico secundario a la generación de necrosis o de trioxipurina, consecuencia de la inducción de la apoptosis.

Clasificación según características fisicoquímicas de los adyuvantes

Los adyuvantes pueden ser:

- **Sales de aluminio:** Son los adyuvantes más usados, incorporados en las vacunas desde 1926. El hidróxido, el fosfato y el sulfato potásico de aluminio son las sales más utilizadas. Además de sus efectos de depósito y de quimiotaxis, recientemente se ha descrito una acción inmunoestimulante. Son adyuvantes bien tolerados y de baja toxicidad, aunque también de baja potencia y pueden, infrecuentemente, generar reacciones alérgicas. Las sales de calcio, de hierro y de zirconio también se han usado ocasionalmente en vacunas humanas.
- **Emulsiones:** Combinaciones de distintos lípidos en agua, que generan efecto depósito y facilitan la captación de antígenos por las CPA. En general presentan alta toxicidad y no son usados en humanos, con excepción del MF59, una emulsión a base de escualeno. Su mecanismo de acción aún no ha sido completamente dilucidado.
- **Liposomas:** Consisten en esferas sintéticas cuya pared lipídica le permite encapsular antígenos, y de esa manera actuar como vehículo. Se ha visto que mejoran la respuesta

celular y humoral en vacunas polisacáridas. Dentro de este grupo están los virosomas y los liposomas asociados a proteínas de fusión viral (Por ejemplo vacuna de Influenza)

- **Derivados bacterianos:** Son adyuvantes inmunomoduladores generados a partir de distintas moléculas producidas por bacterias, generalmente Gram negativas. El monofosforil lípido A (MPL), derivado del LPS de *Salmonella Minnesota*, es el único de este grupo actualmente aprobado para su uso en humanos. Su mecanismo de acción es activar TLR4. Otros adyuvantes de este grupo son la N-acetil-muramilo-L-alanil-D-isoglutamina (MDP), derivado de la pared de las mycobacterias, muy potente pero asociada a toxicidad y también pequeños fragmentos de ADN ricos en motivos CpG que actúan como adyuvantes activando TLR.

Actualmente, están siendo ampliamente estudiadas diferentes combinaciones de adyuvantes, con el objetivo de lograr un efecto sinérgico. Un ejemplo es el adyuvante AS04, ya licenciado, que combina el clásico hidróxido de aluminio y el monofosforil lípido A. Esta asociación permite generar una respuesta humoral más intensa y prolongada, como así también una respuesta Th1 adecuada para patógenos intracelulares

Existen otros grupos y tipos de adyuvantes, como los agentes tensioactivos (QS-21), las citoquinas y los agonistas de receptores RIG y Lectina tipo C. Los mismos, junto a nuevos adyuvantes pertenecientes a las categorías ya mencionadas, se encuentran en distintas fases de estudio, y su desarrollo escapa a los fines de este texto.

Características de las vacunas

Para que una vacuna sea exitosa debe reunir las características que se detallan y desarrollan a continuación:

- Seguridad
- Estabilidad
- Relación Costo/Beneficio favorable
- Eficacia
- Debe prevenir la infección o en su defecto la enfermedad
- Debe proveer protección duradera con bajo número de inmunizaciones
- Debe prevenir la transmisión de la enfermedad

Seguridad

Uno de los aspectos más rigurosos en el desarrollo de vacunas es su seguridad. Hay que tener presente que, a diferencia de otras intervenciones médicas, como la prescripción de fármacos o las cirugías u otros tratamientos, las vacunas se administran a personas sanas, habitualmente niños, con el objetivo de prevenir la enfermedad. Se debe estudiar la relación riesgo/beneficio

particular para cada vacuna, y sólo ser aprobadas aquellas en las que el beneficio supere ampliamente al riesgo. Las garantías de seguridad deben ser las máximas.

La seguridad de las vacunas es evaluada durante todas las fases de desarrollo de vacunas, incluso en las fases preclínica o clínica I, en las cuales la capacidad de la vacuna de generar una respuesta efectiva y a largo plazo no es tomada en cuenta. Algunos de los efectos adversos de las vacunas son de tan baja incidencia que sólo se detectan posterior a la aprobación de la misma. Allí radica la importancia de la vigilancia post-comercialización (farmacovigilancia), la fase IV del desarrollo clínico. La asociación entre la aplicación de una vacuna y un efecto adverso debe quedar establecida por ensayos clínicos, de otro modo se corre el peligro de sacar del mercado una vacuna útil basándose en evidencias parciales o en “pseudociencia”.

Estabilidad

Es la capacidad de las vacunas de mantener sus propiedades inmunogénicas, resistiendo a la degradación física a lo largo del tiempo. Es un factor importante para permitir la distribución de las mismas y la llegada a toda la población. La pérdida de la capacidad inmunizante es irreversible.

La estabilidad depende de factores intrínsecos (conservantes, estabilizantes, antibióticos) y extrínsecos (temperatura, exposición a la luz, tiempo transcurrido desde la fabricación, manipulación). El conjunto de medidas que se toman para mantener a las vacunas a una temperatura adecuada y al resguardo de la luz es conocido como Cadena de Frío, y es un elemento clave para mantener la estabilidad de las vacunas que así lo requieran.

Relación costo/beneficio

Al desarrollar y producir una vacuna, uno de los elementos a tener en cuenta es el costo. Esto no solo incluye su producción, sino también la logística para la distribución y aplicación. La aplicación de una vacuna como política de estado debe ser más económica que los costos derivados de su no aplicación.

Este elemento, junto con la estabilidad son factores determinantes para la accesibilidad de la vacuna para la población. La cobertura de una vacuna aplicada como política de estado debe ser lo más amplia posible, y estos factores, junto con las Campañas de Vacunación, son importantes para llegar a los sectores más vulnerables de la población, o aquellos cuyo acceso al sistema de salud es limitado.

Eficacia

La eficacia de una vacuna es una medida cuantitativa de la capacidad de la misma de generar protección en una población, en comparación con la población no vacunada. Para determinar la eficacia se utilizan Ensayos Clínicos, en los que se compara la protección generada por la vacuna contra un grupo placebo, a quien no se le administra la vacuna.

$$\text{Eficacia: } \frac{(\text{Incidencia del grupo control} - \text{Incidencia del grupo vacunado})}{(\text{Incidencia del grupo control} \times 100)}$$

Es necesario recalcar que la eficacia se mide de manera experimental, controlando las variables que afectan el resultado. Por otro lado, la **efectividad** de una vacuna mide el efecto de la misma en una población real (también es llamada “eficacia de campo”). Algunos factores que afectan la efectividad son el cumplimiento del calendario, las enfermedades previas y la variabilidad genética.

Debe prevenir la infección o en su defecto la enfermedad

El objetivo de las vacunas es la prevención de las enfermedades infecciosas, ya sea evitando que el microorganismo ingrese al organismo, o bien evitando que el mismo supere la capacidad de defensa y produzca enfermedad. Existen, sin embargo, casos como el de la vacuna BCG, la cual no previene la infección ni la enfermedad. Su objetivo es evitar las formas severas de tuberculosis en los pacientes pediátricos.

Debe proveer protección duradera con bajo número de inmunizaciones

Dentro de los objetivos de la vacunación se encuentra la protección a largo plazo contra las enfermedades inmunoprevenibles. El tiempo de protección conferido es diferente para cada vacuna, siendo por ejemplo de aproximadamente 10 años para el componente tetánico de la vacuna doble bacteriana, de 5 años para la vacuna neumococo polisacárida o de 60 para la vacuna contra la viruela. Luego de un esquema de primovacuna, dependiendo de los casos, es posible utilizar refuerzo para prolongar el tiempo de protección brindado por la vacuna.

Debe prevenir la transmisión

Como desarrollaremos más adelante, una vacuna exitosa es aquella que, además de proteger a los individuos vacunados, protege a aquellos que no lo están, disminuyendo la circulación del agente patógeno en la población, y por lo tanto, reduciendo el riesgo de contacto de los individuos susceptibles. Una de las formas que tiene de cumplir este objetivo es disminuir la capacidad del agente de pasar de un individuo al otro. Esto justifica, por ejemplo, la vacunación del personal de salud contra el virus Influenza, disminuyendo así la transmisión a pacientes susceptibles.

Vacunas y su impacto en salud pública

La aplicación de las vacunas permite transformar al individuo susceptible en inmune sin necesidad de sufrir la enfermedad, llevando a un aumento de la proporción de individuos inmunes dentro de un grupo social y, en particular, entre los contactos del eventual caso,

dificultando su diseminación. A mayor cobertura dentro de un grupo, se ven una serie de efectos de impacto en la salud pública:

1. Disminución de casos en cada epidemia.

2. Aumento del espaciamiento inter-epidémico: Al aumentar el número de individuos inmunes, se requerirá más tiempo para llegar a la acumulación de la proporción de individuos susceptibles necesaria para permitir la aparición de una epidemia.

3. Control o eliminación: Se logra el objetivo de no tener ningún caso de enfermedad a través de la interrupción de la transmisión interpersonal (circulación del agente) o de una alta protección ante enfermedades de riesgo continuo (por ej. tétanos).

4. Erradicación: Consiste en la eliminación mundial de la circulación del agente. Es el máximo objetivo en la lucha contra las enfermedades infecciosas, pero sólo es posible en las que el reservorio es exclusivamente humano y para las cuales se cuenta con vacuna eficaz.

El camino de la erradicación

Las acciones de erradicación suelen ser intensas y acotadas en el tiempo. Este camino se ha iniciado con diverso grado de éxito con tres enfermedades: viruela, poliomielitis y sarampión. El modelo utilizado se ha tomado del caso exitoso (viruela), en algunos casos con modificaciones, en otros con limitaciones. Por otra parte, hay otras tres enfermedades con programa de eliminación- erradicación con características especiales: tétanos neonatal, Hepatitis B y rubéola.

Viruela

El último caso ocurrió en 1977 y se consideró erradicada en 1978. Se basó en la inmunización masiva, la vigilancia epidemiológica intensificada y la vacunación de bloqueo de contactos ante la aparición de casos sospechosos. Su erradicación fue facilitada por una transmisibilidad relativamente limitada (contacto directo), lo cual permitía identificar claramente los contactos, la relativa especificidad de los síntomas y un período de incubación prolongada (mayor que el período de latencia de la vacuna). El modelo se utilizó después para las otras enfermedades.

Poliomielitis

Eliminada de Argentina en 1984 y de América en 1991. En 1988, la OMS inició el Programa de Erradicación que permitió reducir drásticamente los países afectados y el número de casos. Pero su erradicación, prevista para 2000, se ha demorado por restricciones económicas y conflictos bélicos; en 2004 quedaban seis países endémicos.

La vigilancia de casos sospechosos es altamente específica y los casos son llamativos (parálisis flácida en menores de 15 años). Las acciones de bloqueo son de menor eficacia, debido a la transmisión más dispersa y la incubación más breve. El fenómeno de "vacunación de contacto" logrado con la vacuna atenuada oral Sabin, permitió alcanzar altas coberturas, debido a que el virus vaccinal se elimina por las heces, en países con pobres condiciones higiénicas, la

contaminación fecal de aguas permitió la inmunización secundaria de personas no vacunadas. Sin embargo, este fenómeno en situaciones de baja cobertura conlleva un alto riesgo.

Sarampión

Eliminado en América y algunos países europeos (España, Inglaterra). Debido a la gran transmisibilidad y la falla primaria en el cumplimiento de la meta de coberturas elevadas (80%) sólo fue posible espaciar las epidemias. A principios de los '90 la Organización Panamericana de Salud (OPS) propuso una estrategia de revacunación masiva periódica: Puesta al Día y Seguimiento, con buenos resultados en los países que la aplicaron correctamente. La vigilancia, armada con el modelo utilizado en el caso de la viruela, presenta dos dificultades para la erradicación del sarampión: definición de "caso sospechoso" inespecífica y transmisibilidad difusa (vía aérea), lo cual dificulta la identificación de contactos destinatarios del bloqueo.

Hepatitis B

Forma parte de un programa mundial de reducción del conjunto de portadores, con eventual eliminación y erradicación, como objetivos de largo plazo. En Argentina esta vacuna fue incorporada en recién nacidos en el 2000 y luego en prepúberes a los 11 años en el 2003. La indicación en nuestro país es la vacunación universal contra hepatitis B desde 2012.

Tétanos neonatal

La atención integral de la mujer embarazada implica varias estrategias de prevención para mejorar la mortalidad materna y neonatal. Una de ellas es la vacunación sistemática de las embarazadas con la vacuna antitetánica (dentro de la vacunación DT o DTPa) con gran eficacia en la prevención del tétanos neonatal. No obstante, aún en muchos países sigue sin logarse adecuadas tasas de cobertura.

Rubéola

La introducción de la vacuna (1998) incrementó el riesgo de producir el fenómeno de espaciamiento interepidémico y desplazamiento de la edad de infección, con aumento del riesgo de enfermedad en mujeres en edad fértil, y por ende, de producción de rubéola congénita. Para disminuir esa posibilidad, se ha establecido la revacunación a los 6 y 11 años, y la vacunación a puérperas (2003), hecho que resulta imprescindible hasta lograr la eliminación de la circulación viral. La vigilancia presenta los mismos problemas que la vigilancia del sarampión, sumados a la mayor proporción de casos oligosintomáticos que dificultan su diagnóstico.

Obstáculos en aplicación de programas de vacunación

El desarrollo e implementación de vacunas ha sido una de las intervenciones en salud pública más costo-efectivas de la historia que ha salvado numerosas vidas, pero no ha estado exento, desde su inicio hasta la actualidad, de consideraciones éticas en cuanto a su desarrollo, regulación y uso.

Las vacunas tienen un efecto protector a nivel individual pero también a nivel comunitario, lo que hace aún más difícil el abordaje ético si consideramos que se ponen en juego intereses individuales versus culturales y sociales en los que ese individuo está contenido.

Actualmente la indicación de la vacunación puede ser requerida u obligatoria, ya que, a mayor porcentaje de individuos inmunizados, mayor será el beneficio para la comunidad a la que pertenecen. Esta obligatoriedad está enmarcada en regulaciones legislativas, las cuales, a su vez, consideran excepciones de índole médica, religiosa o filosófica, según cada comunidad.

Desde el inicio del desarrollo de las vacunas con Edward Jenner a principios del siglo XIX en Inglaterra, comenzó la existencia de grupos opositores a la vacunación, que continúan hasta la actualidad. Esta oposición, más allá de las implicancias en cuanto a la protección de cada individuo, impacta sobre la comunidad, debido a que altera la llamada “inmunidad de rebaño” (herd immunity), por la cual se beneficia no sólo el vacunado sino también su entorno y la comunidad entera.

Carácter obligatorio de la vacunación

La mayoría de los países y estados, aunque no todos, tienen programas de vacunación obligatoria y requieren certificación de la vacunación para el ingreso escolar; esto ha permitido la expansión de la vacunación de manera considerable pero también la objeción por ciertos grupos resistentes a este tipo de políticas de carácter mandatorio, denominados “conscientious objector” (objeto de conciencia). En el ámbito de la vacunación el término “objeto de conciencia” se utilizó originalmente para hacer referencia a los oponentes a la campaña de vacunación masiva contra la viruela en Inglaterra a fines del siglo XIX. Algunos bioeticistas que promueven los valores de la autonomía del paciente se han mostrado escépticos sobre las leyes obligatorias de vacunación, que consideran inaceptablemente paternalistas.

El carácter obligatorio o requerido de la vacunación por parte de numerosos estados hace necesaria la continua vigilancia de la seguridad de las vacunas y la aplicación de mejoras constantes en dicha área que es cada día más exigente.

En nuestro país la vacunación está regulada por la Ley Nacional 22.909, que establece la gratuidad y obligatoriedad de aquellas vacunas incluidas en el Calendario Nacional para todos los habitantes de la Nación (**Fig 5**). Actualmente nuestro calendario de vacunación es uno de los más completos a nivel mundial.



Fig 5. Calendario Nacional de Vacunación 2017.

Motivaciones de los individuos que se oponen a la vacunación

Las motivaciones que originan esta conducta son variadas e incluyen cuestiones religiosas, filosóficas y creencias culturales o mitos muchas veces asociados a la falta de información adecuada. También existe la percepción de mayor riesgo de efectos adversos con la vacunación para enfermedades cada vez menos frecuentes.

Las creencias populares o la falta de información adecuada se evidencian en argumentos como la posible sobrecarga del sistema inmune y su posterior debilitamiento con múltiples vacunas o la asociación con autismo, hechos que no han podido ser corroborados científicamente.

La implementación de vacunación, cada vez más extensa, ha permitido un descenso mayor al 95% en la prevalencia de diferentes enfermedades, haciendo necesaria la reevaluación constante de las vacunas, para asegurar que los riesgos de la vacunación no excedan los riesgos de adquirir la enfermedad. Con ese objetivo se realizó el cambio de vacunación contra poliomielitis atenuada Sabin a inactivada Salk y contra *Bordetella pertussis* celular hacia la formulación acelular.

Impacto de la no vacunación individual en la comunidad

La decisión de rehusarse a la vacunación tiene inevitablemente una consecuencia social. En una comunidad donde la mayoría de sus integrantes están vacunados, el riesgo para la adquisición de la enfermedad en cuestión es bajo. En este caso la decisión de no vacunarse tiene una implicancia primordial en el beneficio o ausencia del mismo para ese individuo en particular que no está vacunado, aunque sí se beneficia de la alta tasa de vacunación de dicha comunidad, o sea de la inmunidad de rebaño, reduciendo sus chances de adquirir la enfermedad sin exponerse a los efectos adversos posibles de la vacunación, aunque estos sean leves.

Por otro lado, si muchos individuos deciden no vacunarse, la inmunidad de rebaño disminuye y aumenta la chance de brotes de la enfermedad y entonces todos los integrantes de la comunidad se verán afectados incluso los vacunados. Estudios evidenciaron que comunidades con menores tasas de vacunación tienen mayores tasas de infección entre los niños vacunados cuando se los compara con comunidades con alta tasa de vacunación.

De lo expuesto resulta claro la interrelación entre el riesgo-beneficio individual versus el comunitario, y la dificultad en su regulación para preservar los derechos y evitar perjuicios individuales y colectivos. Otra dificultad de dicha regulación es que debe estar enmarcada y acorde a los principios éticos y aspectos culturales particulares de cada comunidad.

Inmunización y su gran impacto desarrollo humano

En 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) publicaron la Visión y Estrategia Mundial de Inmunización (GIVS) para el decenio 2006-2015. Centrada primordialmente en la necesidad de garantizar la igualdad en el acceso a las vacunas y la inmunización, la estrategia define los pasos que debe dar la comunidad relacionada con la inmunización a fin de contribuir plenamente al logro de las metas de reducción de la mortalidad de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM). La ejecución de la estrategia exige cuatro enfoques principales: proteger a más personas; introducir nuevas vacunas y tecnologías; integrar la inmunización con otros componentes en el marco del sistema sanitario, e inmunizar en un contexto de interdependencia mundial.

Mensajes fundamentales de la OMS en cuanto a la inmunización:

- La inmunización es indispensable para alcanzar los ODM, especialmente el objetivo de reducir la mortalidad entre los niños menores de cinco años.
- Las vacunas evitan más de 2,5 millones de muertes de niños al año.
- Con la mejoría en la cobertura vacunal mundial se podrían evitar otros dos millones de muertes al año en niños menores de cinco años.
- Unos 24 millones de niños menores de un año, casi el 20% de los niños que nacen anualmente, quedan sin vacunar.

Cobertura vacunal mundial en 2015 de las principales vacunas según la OMS:

La **Haemophilus influenzae tipo b (Hib)** provoca meningitis y neumonía. A finales de 2015, la vacuna contra la Hib se había introducido en 191 países. Se estima que la cobertura mundial con tres dosis de la vacuna contra Hib es de un 64%. Hay grandes disparidades entre las regiones. En las Américas, se calcula que la cobertura es del 90%, mientras que en las regiones del Pacífico Occidental y Asia Sudoriental es solo del 25% y el 56%, respectivamente.

La **hepatitis B** es una infección viral que afecta al hígado. A finales de 2015, la vacunación de los lactantes contra la hepatitis B se había introducido a escala nacional en 185 países. Se estima que la cobertura mundial con tres dosis de vacuna contra la hepatitis B es del 83%, y asciende hasta el 90% en el Pacífico Occidental. Además, 96 países han introducido la vacunación de los recién nacidos con una dosis en las primeras 24 h de vida, y la cobertura mundial es del 39%.

El **papilomavirus humano** —la infección viral más común del aparato reproductor— puede provocar cáncer cervicouterino y otros tipos de cáncer y verrugas genitales tanto en hombres como en mujeres. A finales de 2015, la vacuna contra el papilomavirus humano se había introducido en 66 países.

El **sarampión** es una enfermedad muy contagiosa, causada por un virus que, generalmente, provoca fiebre alta y erupción, y puede ocasionar ceguera, encefalitis y defunción. A finales de 2015, el 85% de los niños habían recibido una dosis de la vacuna contra el sarampión antes de cumplir los 2 años; por otra parte 160 países habían incluido una segunda dosis como parte de la inmunización sistemática, y el 61% de los niños recibieron dos dosis de conformidad con el calendario vacunal de su país.

La **meningitis A** es una infección que puede provocar daño cerebral grave y suele ser mortal. A finales de 2015, cinco años después de su introducción, más de 235 millones de personas en los países africanos afectados por la enfermedad habían sido vacunadas con MenAfriVac, la vacuna desarrollada por la OMS y el PATH.

La **parotiditis** es una enfermedad viral muy contagiosa que causa una dolorosa inflamación en los laterales de la cara, debajo de los oídos (las glándulas parótidas), fiebre, cefalea y dolores musculares. Puede desencadenar una meningitis viral. A finales de 2015, la vacuna contra la parotiditis se había introducido a escala nacional en 121 países.

Las **enfermedades por neumococos** son la neumonía, la meningitis y la bacteriemia febril, además de la otitis media, la sinusitis y la bronquitis. A finales de 2015, la vacuna antineumocócica se había introducido en 129 países, y la cobertura mundial estimada era del 37%.

La **poliomielitis** es una enfermedad viral altamente infecciosa que puede provocar parálisis irreversible. En 2015, el 86% de los lactantes de todo el mundo recibieron tres dosis de la vacuna antipoliomielítica. La poliomielitis, que es objeto de medidas para su erradicación mundial, se ha eliminado en todos los países salvo en dos: Afganistán y el Pakistán. Algunos países libres de poliomielitis se han infectado por virus importados, y todos los países, especialmente los que padecen conflictos e inestabilidad, siguen en situación de riesgo hasta que la enfermedad se haya erradicado completamente.

Los **rotavirus** son la causa más común de enfermedades diarreicas graves entre los niños pequeños en todo el mundo. A finales de 2015, la vacuna contra los rotavirus se había introducido en 84 países y la cobertura mundial estimada era del 23%.

La **rubéola** es una enfermedad viral generalmente leve en los niños, si bien la infección al comienzo del embarazo puede dar lugar a muerte fetal o síndrome de rubéola congénita, que a su vez puede provocar daños en el cerebro, el corazón, los ojos y los oídos. A finales de 2015, la vacuna contra la rubéola se había introducido a escala nacional en 147 países y la cobertura mundial estimada era del 46%.

El **tétanos** es una enfermedad provocada por una bacteria que crece en ausencia de oxígeno, por ejemplo, en heridas sucias o en el cordón umbilical si no se lo mantiene limpio. La bacteria produce una toxina capaz de causar graves complicaciones, e incluso la muerte. A finales de 2015, la vacuna contra el tétanos materno y neonatal se había introducido en 106 países. Aproximadamente el 83% de los recién nacidos estaban protegidos mediante inmunización. El tétanos materno y neonatal sigue siendo un problema de salud pública en 19 países, principalmente en África y Asia.

La **fiebre amarilla** es una enfermedad hemorrágica viral grave transmitida por mosquitos infectados. Hasta 2015, la vacuna contra la fiebre amarilla se había introducido en los programas de inmunización sistemática de lactantes de 35 de los 42 países y territorios de África y las Américas amenazados por esa enfermedad.

Se calcula que, en 2015, 19,4 millones de lactantes de todo el mundo quedaron fuera del alcance de los servicios de inmunización sistemática, por ejemplo, para la DTP. Alrededor del 60% de ellos viven en 10 países, a saber: Angola, Etiopía, Filipinas, India, Indonesia, Iraq, Nigeria, Pakistán, República Democrática del Congo y Ucrania.

El seguimiento de los datos a nivel subnacional es fundamental para ayudar a los países a priorizar y adaptar las estrategias de vacunación y los planes operacionales para colmar las lagunas en materia de inmunización y hacer llegar a todas las personas vacunas que pueden salvarles la vida.

Semana Mundial de la Inmunización

La OMS y los asociados celebran en la **última semana de abril** de cada año la Semana Mundial de la Inmunización, cuyos objetivos consisten en aumentar la concienciación sobre la inmunización y su demanda, y en mejorar los servicios de vacunación, de modo que todas las personas, vivan donde vivan, puedan estar protegidas frente a enfermedades mortales.

En 2016, bajo el lema mundial "Cerrar las brechas en inmunización", la campaña se centró en la inmunización para todos a lo largo de toda la vida. Más de 180 países, territorios y áreas participaron mediante actividades, entre las que figuraban campañas de vacunación, talleres de capacitación, mesas redondas y campañas de información pública.

Conclusiones y perspectivas

La inmunización activa previene enfermedades, discapacidades y defunciones por enfermedades prevenibles mediante vacunación. La investigación y el desarrollo en el campo de las vacunas ha avanzado considerablemente y hay en el horizonte nuevas estrategias en el desarrollo de vacunas cada vez más eficaces y seguras, si bien una de sus principales desventajas en estas “nuevas vacunas” muchas veces es el costo de las mismas. El alto costo implica una dificultad en el acceso a las mismas, particularmente en los países con menores recursos, que permita una cobertura a nivel mundial adecuada y un beneficio para toda la población mundial en forma equitativa.

Durante los últimos 10 años la OMS y UNICEF han impulsado fuertemente programas destinados a la mejoría en las tasas de cobertura con grandes adelantos. Se ha logrado la reducción de las desigualdades en la aplicación de los programas de vacunación y ampliación en los programas de inmunización de numerosos países. Sin embargo, un amplio camino queda por recorrer para lograr las metas deseadas y aún no se están cumpliendo los plazos de eliminación de enfermedades como el sarampión, la rubéola y el tétanos materno y neonatal, fijados en el Plan de Acción Mundial con vacunas que ya disponemos y sabemos que son eficaces.

La vacunación es la piedra angular de la seguridad sanitaria mundial en un mundo interconectado donde las enfermedades no respetan las fronteras nacionales.

Además de las dificultades de aplicación, todavía nos enfrentamos a enormes retos en materia de investigación. No disponemos de vacunas para prevenir muchas enfermedades infecciosas graves que generan una elevada carga de morbilidad, y algunas vacunas disponibles no son plenamente eficaces. Para solventar este problema será fundamental que el mercado de las vacunas estimule la inversión en investigación y potencie la capacidad en esta esfera en los países de ingresos medianos y bajos.

Aunque los gobiernos sean los principales responsables de las campañas de inmunización, el éxito del Plan de Acción Mundial depende de muchos otros interesados: las familias, las comunidades, los profesionales sanitarios, la sociedad civil, los asociados para el desarrollo, los organismos internacionales, los fabricantes, los medios de comunicación y el sector privado.

Todos desde nuestro lugar podemos ayudar a seguir avanzado con unas de las estrategias que ha demostrado a lo largo de los años ser una de las acciones más costo-efectivas que mejora la salud poblacional. Nuestro rol debe ser activo en favorecer su desarrollo, promoción y aplicación, ya que impactará en la salud de todos los individuos.

Glosario

- **Adyuvante:** Sustancia que se administra junto a un antígeno para aumentar de forma inespecífica la respuesta inmunitaria al mismo.
- **Cepa salvaje:** Microorganismo que no ha sufrido atenuación. Causante de patología.
- **Conservante:** Sustancia utilizada para prevenir la alteración de un producto biológico y facilitar su conservación.
- **Eficacia vacunal:** Grado de protección conferido por la vacuna contra una infección determina.
- **Efectividad vacunal:** efecto directo de la vacuna, más el efecto indirecto aportado por la inmunidad colectiva.
- **Eficiencia vacunal:** eficiencia de una vacuna en relación a su costo.
- **Ensayo clínico:** Modelo de investigación prospectivo en la que se comparan dos poblaciones; en la primera se aplica la medida a estudiar, y en la segunda no se aplica. Al final del estudio se determina si la medida aplicada fue beneficiosa, perjudicial o no generó cambios.
- **Incidencia:** Número de casos nuevos de una enfermedad o efecto adverso en una población determinada y en un tiempo determinado, en relación a la población total.
- **Inmunidad colectiva, de grupo, de rebaño:** resistencia de un grupo o población a la invasión o difusión de un agente infeccioso como consecuencia de la resistencia específica a la infección de una elevada proporción de los miembros del grupo o población.
- **Inmunogenicidad:** Propiedad que permite a una sustancia inducir una respuesta inmune detectable.
- **Liofilización:** Método de conservación mediante deshidratación por frío o deshidrocongelación. Separa el agua u otro solvente de una solución mediante congelación y posterior sublimación de dicho producto, obteniéndose compuestos secos orgánicos e inorgánicos que pueden almacenarse por largos periodos de tiempo y con conservación de sus propiedades.
- **Primovacunación:** Serie de dosis de una misma vacuna administradas a un individuo susceptible para generar inmunidad frente a una infección.
- **Refuerzo:** Reexposición al mismo Ag al cabo de un tiempo para generar una respuesta inmune secundaria.
- **Revacunación:** Administración de una vacuna que fue administrada previamente y fallo en la generación de una respuesta inmune primaria.

- **Susceptible:** Ausencia de inmunidad frente a un agente infeccioso determinado, de forma de que si llegase a entrar en contacto con él, el individuo estaría expuesto a contraer la enfermedad.
- **Vacuna combinada:** Administración conjunta de antígenos de diferentes agentes infecciosos.
- **Vacunación:** Proceso de inducción y producción de inmunidad activa en un huésped susceptible. Se refiere también al acto físico de administración de la vacuna.
- **Vacunación simultanea:** Aplicación de dos o más vacunas en el mismo momento.
- **Vacunaciones sistemáticas:** Vacunas que presentan interés individual y comunitario, o por lo que están indicadas en toda la población, con excepción de los casos de contraindicación general o individual. Se aplican en el marco de los servicios de atención primaria en forma de programas de salud pública, financiados con fondos estatales, de acuerdo con un calendario elaborado por el comité de expertos en el tema.
- **Vacunas no sistemáticas:** Vacunas que sólo tienen interés individual y carecen de interés comunitario. Aplicadas en el marco de los servicios de atención primaria, son indicadas por el médico basándose en las circunstancias personales o ambientales que rodean al paciente, de acuerdo con las recomendaciones formuladas por el comité de expertos.
- **Vacuna polivalente:** vacuna que contiene antígenos frente a varios serotipos de una misma especie.
- **Vía parenteral:** Administración de un fármaco, vacuna o nutriente por una vía distinta al tubo digestivo.

Bibliografia

1. Hammarsten JF, Tattersall W, Hammarsten JE. Who discovered smallpox vaccination? Edward Jenner or Benjamin Jesty? *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1979;90:44-55.
2. De Gregorio, Rappuoli. From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nat Rev Immunol.* 2014 Jul;14(7):505-14.
3. Botet F. The royal philanthropic expedition of the vaccine (Xavier de Balmis/Josep Salvany). 1803-1806]. *Rev Chilena Infectol.* 2009 Dec;26(6):562-7.
4. Plotkin SA1. Vaccines: past, present and future. *Nat Med.* 2005 Apr;11(4 Suppl):S5-11.
5. Draper SJ1, Heeney JL. Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer. *Nat Rev Microbiol.* 2010 Jan;8(1):62-73.
6. Doja A1, Roberts W. Immunizations and autism: a review of the literature. *Can J Neurol Sci.* 2006 Nov;33(4):341-6.
7. Artigas-Pallarés J. Autismo y vacunas: ¿punto final? *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 3): S91-9.
8. Petrovsky N1, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: current state and future trends. *Immunol Cell Biol.* 2004 Oct;82(5):488-96.
9. Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat Med.* 2013 Dec;19(12):1597-608.
10. Grady C. Ethics of vaccine research. *Nat Immunol.* 2004 May;5(5):465-8.
11. Cobertura vacunal. OMS. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/es/>