

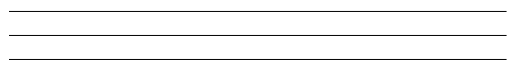
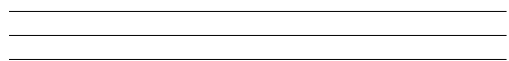


SECCIÓN IV

Control de poblaciones microbianas

- 32. Inmunoprofilaxis. Vacunas
- 33. Esterilización, desinfección y antisepsia
- 34. Principales grupos de antibióticos
- 35. Principales mecanismos de resistencia antibiótica
- 36. Métodos de estudio de la sensibilidad antibiótica
- 37. Antivirales





32 Inmunoprofilaxis

Vacunas

P. Barrios

Reseña histórica e introducción

Las enfermedades infecciosas continúan siendo un importante problema para la salud.

Históricamente, la inmunización profiláctica contra las enfermedades infecciosas es el punto de arranque de la inmunología, y constituye uno de los más eficaces y espectaculares logros de la medicina. Enfermedades que fueron en otro tiempo verdaderos azotes de la humanidad, han quedado reducidas a casos esporádicos e incluso uno de ellos, la viruela, se considera oficialmente erradicada del planeta.

No se conoce con certeza cuándo tuvieron lugar los primeros intentos de inmunización activa, pero se sabe que en el año 1.000 a.C., en la India, se inoculaba a sujetos sanos material de las pústulas de enfermos con viruela, con objeto de obtener protección frente a la enfermedad. La infección transmitida con esta práctica, llamada variolización, era más leve y con menor mortalidad que la infección adquirida de forma natural. El primer intento científico de vacunación contra la viruela lo realizó en 1796 Edward Jenner, a quien puede considerarse el padre de la vacunología, junto con Pasteur. El término vacunación surge de los primeros intentos en desarrollar protección frente a patógenos para los cuales se utilizó el virus *variola vaccinae*. Jenner inoculó a seres humanos el material de las vesículas de la “*variola vaccinae*”, una enfermedad del ganado vacuno producida por un *Orthopoxvirus* similar al virus de la viruela, y obtuvo protección de los inoculados frente a la viruela. Esto se llevó a cabo en una época en que se desconocía totalmente la naturaleza de las enfermedades infecciosas y de los procesos inmunológicos.

100 años más tarde (1885) Pasteur enunció el principio general en que se basa la vacunación. Las médulas espinales desecadas de conejos infectados con el virus de la rabia y los bacilos de carbunco sometidos a calentamiento que preparó Pasteur, fueron los verdaderos predecesores de las vacunas actuales. Con todos estos logros, Pasteur demostró que era posible inmunizar frente a una enfermedad utilizando el microorganismo causante de la misma atenuado por varios procedimientos, a diferencia de Jenner, que había utilizado un virus parecido pero distinto al de la enfermedad frente a la cual quería lograr protección.

Pasteur tampoco tenía un conocimiento claro de la memoria inmunitaria, ni de las funciones de los linfocitos, y tendría que transcurrir otro siglo más para que estos fenómenos se conocieran.

En el año 1950 Hilary Koprowski administró una cepa atenuada de poliovirus a varias personas. En el año 1954 comenzó a administrarse la vacuna de poliovirus muertos creada por

Salk, y en 1957 se dispuso de la vacuna oral de poliovirus atenuados creada por Sabin, que había continuado las investigaciones de Koprowski. El mecanismo de la vacunación se aclaró con Burnet cuando enunció la teoría de la selección clonal (1957) y cuando se descubrieron los linfocitos T y B (1965).

Sin embargo, a pesar de los grandes avances que hemos logrado en la historia de la humanidad, estamos lejos de contar con una inmunoprofilaxis activa contra todas las enfermedades infecciosas transmisibles existentes, debido a que no conocemos en muchos casos los determinantes antigénicos y sus vías de inoculación adecuadas para lograr una respuesta protectora, eficaz y duradera. El objetivo final de la inmunización es la erradicación de la enfermedad; el objetivo inmediato es prevenir la enfermedad en los individuos o en los grupos.

La erradicación global de la viruela en 1977 y la eliminación en América desde 1991 de la poliomielitis causada por poliovirus salvajes, sirven como modelos de control de las enfermedades a través de la inmunización. Ambos logros se obtuvieron gracias a la combinación de un programa de inmunización eficaz con una vigilancia intensa y medidas eficaces de control de salud pública en todo el mundo.

Tipos de inmunización

La inmunización o adquisición de protección contra una enfermedad se puede lograr por medios pasivos y activos.

Inmunización pasiva: consiste en la administración de anticuerpos preformados, con actividad protectora. Puede ser adquirida natural o artificialmente. La inmunización pasiva natural es el caso de la transferencia de inmunoglobulinas desde la madre al feto a través de la placenta (IgG) o de la leche materna (IgA). La inmunidad pasiva puede también ser adquirida artificialmente con la administración de un suero rico en anticuerpos con actividad protectora conocida frente a determinado microorganismo o sus productos (por ejemplo suero con anticuerpos neutralizantes de una toxina bacteriana). La inmunización pasiva está indicada en personas con deficiencias en la síntesis de anticuerpos como resultado de defectos adquiridos o congénitos de los linfocitos B; también cuando una persona susceptible a una enfermedad está expuesta a ella, especialmente cuando corre un riesgo elevado de complicaciones por la enfermedad o cuando el tiempo no permite una protección suficiente por inmunización activa. También es utilizada en terapéutica, cuando ya existe la enfermedad y los anticuerpos podrían mejorarla, o ayudar a suprimir los efectos de una toxina, o a suprimir la respuesta inflamatoria.

Inmunización activa: al igual que la inmunización pasiva, esta puede ser adquirida natural o artificialmente. Lo primero ocurre por exposición a diferentes patógenos que conducen a la infección clínica o subclínica, desarrollando una respuesta inmune protectora contra estos patógenos; lo segundo es lo que denominamos vacunación. La vacunación consiste en la administración de un inmunógeno, es decir un preparado antigénico, capaz de estimular al sistema inmune produciendo una respuesta que resulta protectora frente al encuentro posterior con el agente patógeno contra el que se desea inmunizar. Estos preparados antigénicos pueden estar compuestos de microorganismos enteros inactivados o atenuados, subunidades microbianas o productos modificados (por ejemplo un toxoide, un antígeno purificado o un antígeno producido por ingeniería genética). Una vacuna entonces debe ser capaz de conferir en el individuo receptor un estado de inmunidad protectora (similarmente a lo que ocurre en la infección natural), sin producir enfermedad.

La inmunización puede dar como resultado una actividad antitoxina, antiinvasora, neutra-

lizante u otros tipos de respuesta humoral o celular protectora en el receptor. Algunas vacunas inducen alto grado de protección contra la enfermedad durante toda la vida, mientras que otras brindan protección parcial, siendo muy frecuente que deban administrarse varias dosis de refuerzo para permitir mantener la inmunidad adecuada.

Componentes de una vacuna

Una vacuna está compuesta en primer lugar por los antígenos inmunizantes activos, que en algunos casos consisten en un único antígeno bien definido (por ejemplo polisacárido capsular neumocócico o toxoide tetánico o diftérico), y en otros casos constituyen mezclas antigénicas complejas (por ejemplo vacunas a virus vivos o a bacterias inactivadas). Los microorganismos presentan una estructura antigénica más o menos compleja en función de su propia complejidad estructural. No todos los antígenos participan de la misma forma en la inducción de la respuesta inmune, y aunque la induzcan no todos provocan una respuesta de carácter protector. Aquellos antígenos microbianos que inducen respuestas que neutralizan el efecto patogénico del microorganismo se denominan antígenos protectores. Muchas veces las vacunas contienen no solamente estos antígenos sino otros que provocan una serie de respuestas irrelevantes desde el punto de vista de la protección, pero que pueden ser responsables de reacciones adversas de la vacunación (es el caso de las vacunas a microorganismos enteros). Los antígenos pueden encontrarse puros en suspensión acuosa pero también pueden formar parte de mezclas más complejas, conteniendo componentes derivados del sistema biológico en el cual se produce la vacuna (medio de cultivo, productos metabólicos secretados, etc.). Estos componentes secundarios muchas veces contribuyen a que existan reacciones no deseadas, producto de la vacunación.

Muchas veces los preparados vacunales contienen además conservadores, estabilizadores, antibióticos y adyuvantes. Los adyuvantes son sustancias que aumentan la respuesta inmune frente a un antígeno dado, sin estar antigénicamente relacionados con él. Las sales de aluminio constituyen el adyuvante permitido para vacunas de uso humano. Se utilizan mezcladas (en forma de hidróxido o de fosfato) con los preparados antigénicos en la formulación de vacunas. Este es el caso de las vacunas a toxoides (diftérico, tetánico), en las que las sales de aluminio transforman el toxoide soluble en un precipitado particulado de mayor inmunogenicidad. La búsqueda de nuevos adyuvantes potentes y seguros es un gran área de investigación en los laboratorios de desarrollo de vacunas de todo el mundo.

Principios de la vacunación

Para inmunizar activamente a un individuo o una población frente a un agente debemos elegir el inmunógeno adecuado a administrar. Para ello es necesario conocer el agente infeccioso y su estructura, conocer sus mecanismos patogénicos, determinar cual o cuales son los determinantes antigénicos que confieren una respuesta protectora, determinar tipo y localización de la respuesta protectora, desarrollar una vacuna segura y efectiva, conocer la población o los individuos que van a ser vacunados (si ya han estado expuestos, si ya fueron vacunados, si tienen anticuerpos séricos).

El logro de una resistencia efectiva contra una infección o enfermedad, dependerá de que la vacuna posea ciertas propiedades. Algunos principios importantes son:

- Deben inducir el tipo de inmunidad que es relevante para proteger contra el patógeno en particular; por ejemplo la inmunidad a la tuberculosis requiere de una efectiva respuesta

de células T, mientras que la inmunidad frente a la poliomielitis requiere una respuesta apropiada de tipo humoral.

- Debe inducir una respuesta inmune en el sitio adecuado: por ejemplo, para obtener protección contra Influenza o contra el cólera es deseable la inducción de anticuerpos secretados de tipo IgA a nivel de las superficies mucosas.
- Debe inducir una respuesta inmune frente a los antígenos apropiados. Los microorganismos poseen muchos antígenos distintos. Durante la infección natural se desarrolla respuesta contra varios de estos antígenos, aunque la resistencia posterior a la infección depende de un pequeño número de epítopes, en general presentes en la superficie del microorganismo. Antígenos de superficie relevantes han sido caracterizados para muchas bacterias y virus, pero aún queda mucho por conocer.
- La resistencia a algunas enfermedades infecciosas no depende de la inmunidad ante el agente infeccioso. Como en el caso del tétanos o de la difteria, la enfermedad es debida a la acción de toxinas. En estos casos la vacuna efectiva consistirá en un preparado de toxina modificada de modo que pierda su actividad tóxica manteniendo su antigenicidad. Otras veces, la enfermedad natural no confiere inmunidad (debido a mecanismos de evasión del sistema inmune por parte del patógeno) como es el caso de varias infecciones parasitarias.
- La enfermedad debe justificar la vacunación. Muchas enfermedades infecciosas producen en general cuadros leves que no representan un riesgo para la salud. Sin embargo, en ciertos individuos especialmente susceptibles pueden causar complicaciones graves. Es así que varias vacunas están indicadas especialmente para ciertos grupos de riesgo. Es el caso de la vacuna contra Influenza para pacientes añosos o con enfermedad respiratoria crónica.
- Debe conferir protección a largo plazo. Muchas veces la duración del efecto protector depende del tipo de infección. En el caso de infecciones sistémicas con períodos de incubación prolongados, son suficientes niveles residuales de inmunidad para que la respuesta pueda ser amplificada en este período, permitiendo el control de la infección previo al cuadro clínico. Por el contrario en infecciones de incubación breve (como es el caso de muchas infecciones de la superficie cutaneomucosa) si existe un bajo nivel de inmunidad frente a una exposición al agente, este puede ser capaz de producir la enfermedad antes de que haya suficiente tiempo para montar una respuesta amplificada que controle la infección. Es así que es difícil inducir inmunidad de larga duración contra Influenza virus, pero es más fácil contra sarampión.

Clasificación de las vacunas

Existen dos categorías generales de vacunas: las basadas en microorganismos vivos y aquellas compuestas por microorganismos inactivados o subunidades de los mismos.

Las vacunas a microorganismos vivos consisten en preparados conteniendo bacterias o virus capaces de producir una infección y replicarse en los tejidos del receptor sin causar enfermedad actuando como inmunógenos, es decir induciendo una respuesta inmune específica contra el patógeno.

Una vacuna inactivada consiste en un inmunógeno que no es capaz de establecer una infección y por lo tanto no es mantenido o replicado en el individuo receptor.

La decisión estratégica para el uso de una vacuna viva o una inactivada debe realizarse

considerando la epidemiología y la inmunobiología de la infección natural, y por supuesto considerando también la factibilidad técnica de las distintas aproximaciones.

VACUNAS INACTIVADAS

Existen distintos medios, tanto físicos como químicos, por los cuales se logra inactivar los microorganismos para evitar los efectos de la infección, pero se preserva su estructura antigénica. Este tipo de vacunas tiene como principal ventaja la seguridad, ya que no implica riesgo de infección. Esto es una característica que las hace idóneas para su administración en pacientes inmunodeprimidos.

Algunas de sus desventajas son: necesitan una masa antigénica mayor para estimular la respuesta adecuada; requieren la administración periódica de dosis de refuerzo para mantener una inmunidad duradera; generalmente solo son capaces de producir una respuesta de tipo humoral, por lo que no son apropiadas para proteger contra aquellas enfermedades infecciosas para las cuales los mecanismos inmunes protectores son esencialmente mediados por células.

Vacunas a microorganismos enteros inactivados

Son preparados que se administran con el propósito de inducir la formación de anticuerpos frente a muchos antígenos distintos, algunos de los cuales resultarán protectores. Las vacunas a bacterias enteras inactivadas fueron desarrolladas hace varias décadas. Como ejemplo se encuentra la vacuna para prevenir la tos convulsa, que consiste en una suspensión de bacterias en fase I de *Bordetella pertussis* que fueron inactivadas por procedimientos químicos (tratamiento con fenol o thimerosal). Estas primeras vacunas no eran sujetas a purificaciones muy estrictas, por lo que producían un nivel elevado de reactividad. A medida que se fueron desarrollando técnicas bioquímicas de separación y purificación, este tipo de vacunas se fueron perfeccionando. Actualmente, la vacuna contra la tos convulsa es administrada a niños entre dos meses y cinco años aunque está contraindicada en niños con enfermedad neurológica evolutiva, reacciones de hipersensibilidad a la vacuna y convulsiones luego de recibir alguna dosis de la vacuna. Existen vacunas acelulares (compuestas por subunidades bacterianas purificadas) de *B. pertussis* que en nuestro país no forman parte del esquema nacional de vacunación pero están disponibles en algunos laboratorios. En Japón y Estados Unidos hay estudios que demuestran disminución de convulsiones asociadas a la vacuna pertussis con el uso de la vacuna acelular.

Las vacunas a virus inactivados son en general muy bien toleradas, ya que el tipo de medios de cultivo utilizado para la propagación viral, una vez libre de células resulta muy poco reactogénico. Las partículas virales son inactivadas químicamente (típicamente con formalina), purificadas y administradas como vacunas con sales de aluminio como adyuvante. Esta estrategia clásica para las vacunas virales ha posibilitado la producción de muchas vacunas eficaces y continúa siendo la tecnología de elección para la mayoría de las vacunas virales.

Vacuna de Salk contra el virus de la polio (agente de la poliomiélitis)

Existen tres poliovirus, tipos 1, 2 y 3. La poliomiélitis es una enfermedad que puede cursar asintomática o producir una meningitis aséptica o una parálisis flácida asimétrica. Comienza con una infección a nivel de faringe e intestino que puede pasar desapercibida o paucisintomática, pero que se puede diseminar por vía hematogena para producir las formas más graves. La inmunidad contra esta enfermedad se logra por inmunización o luego de la infección natural, pero la infección por poliovirus genera inmunidad de por vida solo contra el tipo de

poliovirus causal (tipo 1, 2, o 3). Desde el año 1991, América está libre de la enfermedad parálitica causada por el virus salvaje. Continúa siendo endémica en muchos países de África Central y sudeste asiático. Existen dos tipos de vacunas contra la poliomielitis: vacuna oral viva atenuada (OPV) desarrollada por el Dr. Albert Sabin en 1961 y que analizaremos con las vacunas a virus vivos atenuados, y la vacuna inactivada (IPV) desarrollada por el Dr. Jonas Salk en 1955. Ambas son altamente efectivas (eficacia de 90% a 100%) contra los tres tipos de poliovirus, pero existen diferencias significativas entre las dos.

La vacuna de Salk es obtenida por inactivación de los virus con formaldehído; al ser inactivada y administrarse por inoculación, no se replica a nivel gastrointestinal y no genera una respuesta de IgA secretoria local. Otras desventajas son su administración parenteral y el costo mayor de la misma. Las ventajas son que se puede aplicar a pacientes inmunodeprimidos, permite (como las atenuadas) una protección de poblaciones (herd immunity), tiene buena termoestabilidad, no genera poliomielitis parálitica por el virus vacunal como la de Sabin, que luego analizaremos.

Vacuna contra la influenza

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda causada por un *Myxovirus*, virus Influenza, que provoca además fiebre y síntomas sistémicos como artromialgias y cefaleas. En algunos casos (ancianos, enfermos cardiorrespiratorios) presenta un alto riesgo de complicaciones que se tratarán en el capítulo correspondiente.

La red de vigilancia epidemiológica mundial de la Influenza fue establecida en 1952. La red comprende cuatro centros de colaboración con la OMS (Atlanta, Londres, Melbourne, Tokio) y 112 instituciones en 83 países, que están reconocidas por la OMS como Centro Nacional de Influenza. En nuestro país existe un Centro Nacional de Influenza que se encuentra localizado en los Laboratorios de Virología del MSP, donde existe colaboración de docentes del Depto. de Bacteriología y Virología del Instituto de Higiene, Facultad de Medicina. Los Centros Nacionales de Influenza reciben muestras de todo el país, realizan el aislamiento del virus y estudios preliminares de caracterización antigénica. Las cepas nuevas aisladas se envían a uno de los cuatro centros de colaboración de la OMS para un estudio mayor de caracterización antigénica y análisis genético. Según sus resultados se realizan las recomendaciones anuales sobre composición de la vacuna de Influenza para los hemisferios sur y norte. Las recomendaciones sobre composición de la vacuna se realizan cada año debido a que algunas cepas de virus Influenza que circulan en el hombre sufren permanentemente cambios antigénicos que requieren la adaptación de la fórmula de la vacuna.

Las vacunas contra la influenza son producidas en huevos embrionados. Son inmunogénicas y seguras, y se asocian con efectos colaterales mínimos. Estas vacunas multivalentes contienen más de un subtipo viral (de influenza A y B) y su composición se modifica periódicamente teniendo en cuenta la expectativa de prevalencia de las cepas de virus Influenza. Existen vacunas a virus inactivados enteros, de subunidades y de virus fraccionados (split o subvirión), en la segunda modalidad los componentes del virus se pueden encontrar purificados.

La vacuna utilizada en 2003 estaba constituida por las cepas recomendada por la OMS, e incluía tres cepas virales inactivadas: A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2) y B/Hong Kong/330/2001. La OMS recomienda para el invierno 2004 en el hemisferio sur las siguientes cepas en la vacuna de influenza:

- A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like virus
- A/Fujian/411/2002(H3N2)-like virus*
- B/Hong Kong/330/2001-like virus**

* A/Kumamoto/102/2002 and A/Wyoming/3/2003 are egg-grown A/Fujian/411/2002-like viruses.

** Currently used vaccine viruses include B/Shandong/7/97, B/Hong Kong/330/2001, B/Hong Kong/1434/2002. B/Brisbane/32/2002 is also available as a vaccine virus.

La vacuna está indicada en individuos mayores de seis meses de edad, pero dirigida especialmente a personas con alto riesgo de complicaciones causadas por la gripe:

- Personas de más de 60 años.
- Pensionados en geriátricos y otros establecimientos de cuidados prolongados, con condiciones médicas crónicas, cualquiera sea su edad.
- Adultos y niños mayores de seis meses que presenten enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas, incluyendo niños con asma.
- Adultos y niños que requieran atención médica continua u hospitalización a causa de enfermedades metabólicas crónicas (incluyendo la diabetes mellitus), insuficiencia renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión por otras causas.
- Niños y adolescentes (6 meses a 18 años) con un tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico. Este tratamiento puede aumentar el riesgo de síndrome de Reye luego de la gripe.
- Médicos, enfermeras u otras personas que pueden transmitir la gripe a personas susceptibles o de alto riesgo.

No hay acuerdo general sobre la administración de la vacuna durante el embarazo. En embarazadas, la gripe implica un riesgo de complicaciones o muerte dos veces mayor que en mujeres de igual edad no gestantes. Está contraindicada en personas alérgicas al huevo o productos a base del mismo, desorden neurológico activo y personas cursando enfermedad respiratoria aguda u otras enfermedades activas.

Debido al surgimiento actual de la gripe aviar se están ensayando vacunas contra la misma con reasociaciones de virus derivados de los virus influenza aviares.

Vacuna contra la hepatitis A

La hepatitis A es causada por un virus de la familia *Picornaviridae* que tiene la característica de transmitirse por la vía fecal-oral, contaminando agua y alimentos; el virus persiste viable en bajas temperaturas por largo tiempo y es viable en materia fecal seca por semanas. La mayoría de las infecciones en menores de cinco años son asintomáticas, pero al eliminar el virus por materia fecal diseminan el virus por la comunidad. En cambio los niños mayores, adolescentes y adultos, padecen la enfermedad en su forma sintomática en más del 75% de los casos. Hay cuatro vacunas disponibles, todas ellas de virus inactivados por formol y obtenidas en cultivos de tejidos; son altamente inmunógenicas y confieren protección de larga duración. Se recomienda la vacunación a personas que viajan a zonas endémicas, homosexuales, pacientes con hepatopatía crónica, drogadictos, trabajadores de la salud, manipuladores de alimentos.

Vacunas a subunidades microbianas

Vacunas basadas en proteínas purificadas

Para los patógenos que poseen epítopes protectores contenidos en polipéptidos, el desarrollo de vacunas basadas en proteínas purificadas puede ser la estrategia de elección, sobre todo en el caso de vacunas bacterianas, debido a la elevada reactividad de estas vacunas a microorganismos enteros. Esta estrategia es posible gracias al avance en técnicas inmunológicas, genéticas y bioquímicas que permitieron conocer la especificidad antigénica para la producción de anticuerpos protectores. Un ejemplo son las ya mencionadas vacunas acelulares contra la tos convulsa, que consisten en mezclas de dos, tres o cuatro antígenos proteicos diferentes.

Muchas bacterias producen toxinas proteicas que son responsables de gran parte de la patogénesis de la infección, por lo que en estos casos las toxinas bacterianas pueden ser utilizadas como vacunas. Las exotoxinas bacterianas al someterse al calor pierden su capacidad

toxigénica pero no su antigenicidad, denominándose toxoides. Ejemplos de vacunas basadas en toxoides son la vacuna contra la difteria (agente *Corynebacterium diphtheriae*) y la vacuna contra el tétanos (agente *Clostridium tetani*). Actualmente se administran como parte de la vacuna pentavalente en cuatro dosis en el primer año de vida. Se hacen refuerzos periódicos cada 10 años con toxoide tetánico y diftérico combinados, para proteger contra el tétanos y minimizar el reservorio del agente de la difteria en la población adulta. Es fundamental controlar que la embarazada esté vacunada para prevenir el tétanos neonatal por transferencia pasiva transplacentaria.

La tecnología del DNA recombinante permite actualmente producir proteínas puras en gran cantidad para ser utilizadas como inmunógenos; son las llamadas vacunas recombinantes. La primera vacuna recombinante aprobada para uso humano fue la vacuna contra la hepatitis B, que fue producida a fines de la década de los 70, cuando se logra clonar y secuenciar el genoma viral identificando el gen para el antígeno de superficie (HBsAg) y expresar este gen en una célula bacteriana. La estrategia para lograr esta expresión, implica construir un plásmido conteniendo un cassette de expresión que sea capaz de replicarse con alto número de copias en una célula hospedadora, la cual expresará el polipéptido de interés. En el caso de HBsAg, esto fue logrado clonando el gen en un plásmido portado por una levadura, obteniendo antígeno purificado que es administrado junto con sales de aluminio como adyuvante. La vacuna contra la hepatitis B, contiene dos polipéptidos inmunizantes de HBsAg; integra el programa oficial de vacunaciones desde 1999, como componente de la vacuna pentavalente para niños. La vacuna monovalente está especialmente indicada en personal de salud, homosexuales, drogadictos, politransfundidos, dializados, convivientes con portadores de hepatitis B, portadores de enfermedad hepática crónica. Se recomienda a todos los adolescentes o preadolescentes alrededor de los 11 a 12 años.

Existen actualmente innumerables actividades de investigación y desarrollo en nuevas vacunas recombinantes para producir antígenos proteicos de calidad. Algunos de los logros obtenidos han permitido por ejemplo la producción de toxoides estables altamente inmunogénicos y purificados al punto de evitar reacciones adversas. Este es el caso del toxoide diftérico que se utiliza actualmente en la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b o del toxoide de *B. pertussis*, componente de las nuevas vacunas acelulares contra la tos convulsa.

Vacunas a polisacáridos capsulares

Muchas bacterias patógenas poseen una cápsula de naturaleza polisacáridica que constituye un importante factor de virulencia. En la mayoría de las infecciones causadas por este tipo de bacterias los anticuerpos dirigidos contra los polisacáridos capsulares resultan protectores, lo cual los hace buenos candidatos a vacunas. Estos polisacáridos están constituidos por muchas unidades repetidas que varían entre las especies y subtipos antigénicos dentro de una misma especie. El polisacárido que es sintetizado por la bacteria durante su crecimiento puede ser concentrado a partir del medio de cultivo. Estas preparaciones son en general inmunogénicas en adultos y niños mayores de dos años. La dificultad principal con este tipo de vacunas radica en que por ser los polisacáridos antígenos independientes de células T, son muy pobres inmunógenos en los niños pequeños y no son capaces de inducir memoria inmunológica aún en los adultos. Este inconveniente puede superarse conjugando los polisacáridos de interés a una proteína carrier. De esta manera los epítopes polisacáridicos podrán ser reconocidos en un contexto de células T e inducir memoria inmunológica. Esta es la estrategia utilizada para producir varias vacunas muy efectivas contra diversas enfermedades causadas por bacterias capsuladas. Algunos ejemplos son los siguientes.

Vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo b: obtenida por la conjugación de una proteína con el antígeno capsular (PRP, poliribitolfosfato). *H. influenzae* causa meningitis, otitis media, sinusitis, epiglotitis, artritis séptica, bacteriemia febril oculta, celulitis, neumonía, empiema y sepsis. Antes de la introducción de esta vacuna conjugada *H. influenzae* tipo b era el agente principal de meningitis en los niños menores de cinco años, y causaba con frecuencia otras enfermedades invasivas como neumonías.

Vacuna antineumocócica: *Streptococcus pneumoniae* es la causa más frecuente de otitis media aguda y de infecciones bacterianas invasivas en niños. Es también el principal agente de neumonía en el adulto, y de otras afecciones invasivas como meningitis y sepsis. Luego de la introducción de la vacuna conjugada anti *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* son las causas más frecuentes de meningitis bacteriana en lactantes y niños pequeños. Se han identificado 90 serotipos capsulares de neumococo. La vacuna tradicional está compuesta por los antígenos capsulares purificados de 23 serotipos neumocócicos. Estos antígenos capsulares son los de los serotipos que producen el 88% de los casos de bacteriemia y meningitis en adultos, casi el 100% de los casos de bacteriemia y meningitis en niños y el 85% de los casos de otitis media aguda. Se recomienda a niños de dos años o mayores con drepanocitosis, asplenia funcional o anatómica, síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica, cuadros asociados con inmunosupresión como trasplante de órganos, tratamiento con fármacos o terapia citoreductora, infección por VIH, derrames de LCR. En adultos está indicada en los que padecen drepanocitosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, diabetes, alcoholismo, cirrosis, y a mayores de 65 años e inmunodeprimidos. En Estados Unidos se licenció una vacuna conjugada neumocócica heptavalente compuesta por siete polisacáridos u oligosacáridos capsulares de los serotipos más frecuentes que causan infecciones invasivas en los habitantes de Estados Unidos. Los serotipos vacunales son (4, 6 B, 9V, 14, 19 F, 18 C y 23 F) químicamente conjugados al toxoide diftérico producido en forma recombinante. Esta vacuna resulta inmunogénica en niños menores de dos años. La investigación epidemiológica de los serotipos de neumococo circulantes en nuestra región revela que una vacuna de este tipo protegería contra buena parte de las infecciones graves en nuestro medio, pero indica que lo más apropiado sería una vacuna diseñada con los serotipos de circulación local.

Vacuna antimeningocócica: la enfermedad invasiva meningocócica ocurre en forma endémica o epidémica en todo el mundo. Los serogrupos B y C son los más frecuentes. Alrededor del 10% de los pacientes, en general niños o adultos jóvenes, mueren. Desde 1960 se dispone de vacunas preparadas con polisacáridos capsulares de *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A y C para controlar los brotes o las epidemias. Más adelante se dispuso de una vacuna cuatrivalente para los serogrupos A, C, W-135 e Y. Estas vacunas son efectivas en mayores de dos años. La vacuna bivalente A y C ha sido usada extensamente. Para *N. meningitidis* serogrupo B se han desarrollado vacunas con proteínas de membrana externa, ya que el polisacárido capsular serogrupo B es poco inmunogénico y además presenta similitud con una glicoproteína neural humana. La más utilizada para el control de epidemias en América Latina es la preparada con la cepa B:4 P1:15. Su efectividad es de aproximadamente 80% en mayores de cuatro años, y depende en buena parte de los tipos bacterianos circulantes (es máximamente efectiva para prevenir la infección con el tipo homólogo al de la vacuna). En edades menores su efectividad es variable según los estudios. En nuestro país se han utilizado en diversas oportunidades vacunas antimeningocócicas. En 1996, en la última epidemia por *N. meningitidis* serogrupo C se llevó a cabo una campaña de vacunación con la vacuna bivalente A + C. Debido a un aumento progresivo en los últimos 4 años de los casos por serogrupo B y a la difusión del tipo B:4 P1:15, se decidió vacunar a la población de 4 a 19 años con la

vacuna antimeningocócica B-C desarrollada en el Instituto Finlay. Esta contiene la proteína de membrana externa de la cepa B:4 P1:15, cerca de 1% de lipopolisacárido y fosfolípidos, adicionada con polisacárido capsular del serogrupo C e hidróxido de aluminio. No presenta efectos adversos graves.

VACUNAS A GÉRMESES VIVOS ATENUADOS

La atenuación de una cepa, implica lograr que esta haya perdido totalmente la capacidad para causar enfermedad pero mantenga su capacidad infectiva e inmunogénica. Este tipo de vacunas tiene la ventaja de que puede ser administrado por la vía natural de la infección de manera de reproducir su ciclo. En general no requieren adyuvantes y es suficiente una pequeña cantidad de antígeno para estimular tanto una respuesta de anticuerpos como mediada por células lo cual permite que confieran protección duradera. Tienen la desventaja de estar contraindicadas en individuos inmunodeprimidos y ser menos estables a través del tiempo o requerir condiciones de almacenamiento más exigentes.

Para obtener cepas atenuadas es necesario reducir o anular la patogenicidad del microorganismo. Para esto un procedimiento empírico consiste en propagarlo repetidas veces en medios artificiales, tendiendo a seleccionar aquellas variantes mejor adaptadas para crecer en ese medio y no en los tejidos del huésped natural. De esta manera, la atenuación es un procedimiento “a ciegas” y debe ser probada posteriormente (ya sea en modelos animales cuando es posible o en voluntarios humanos). Hoy día, la atenuación puede ser realizada de una forma más racional. Por ejemplo se han producido mutantes del Virus Respiratorio Sincicial que crecen pobremente a 37° C pero son capaces de replicarse adecuadamente a 33° C (la temperatura del tracto respiratorio superior). Estos mutantes sensibles a la temperatura se multiplican en la mucosa nasal e inducen inmunidad, pero son incapaces de reproducirse en el tracto respiratorio inferior.

Otra aproximación radica en identificar los genes responsables de la virulencia y modificarlos por manipulación genética. Este es el caso de la vacuna contra herpes virus, que consiste en una cepa a la cual se ha eliminado el gen que codifica la glicoproteína H, que es esencial para la maduración viral. En ausencia de este gen, la cepa vacunal solo puede establecer una infección abortiva que si bien no le permite replicarse en el huésped, es suficiente para producir una respuesta inmune eficiente.

Vacunas a virus vivo

El requerimiento clave para la factibilidad de este tipo de vacunas es la capacidad del virus de propagarse eficientemente, de preferencia in vitro. El desarrollo de vacunas a virus vivos fue posible a partir de los años 40, con el advenimiento de la tecnología para cultivos celulares que permiten la propagación viral in vitro. La estrategia clásica consiste en el pasaje del virus salvaje, obtenido de su huésped natural a uno o más tipos de líneas celulares, con el objeto de que pierda su potencial patógeno. Esta estrategia ha sido aplicada exitosamente para el desarrollo de un gran número de vacunas actualmente en uso. Algunos ejemplos son los siguientes.

Vacuna antipoliomielítica de Sabin: es una vacuna trivalente que contiene los poliovirus I, II y III. Forma parte del esquema nacional de vacunación administrándose a los dos, cuatro y seis meses con un refuerzo al año.

Vacuna triple viral: está constituida por los virus vivos superatenuados de sarampión, rubéola y paperas. También forma parte del esquema nacional de vacunación y se administra al año de vida y a los cinco años se da una dosis de refuerzo.

Vacuna antivariólica: es una vacuna a virus vivos atenuados cepa Oka. Desde 1999 se administra entre los 12 meses y 13 años de edad a todo niño que no haya tenido varicela, y se recomienda, como la del sarampión, para el personal de salud.

Otra alternativa para la obtención de cepas virales atenuadas consiste en el aislamiento y cultivo de virus animales relacionados que causan una enfermedad similar a la humana en especies animales, pero que resulten inocuos para el hombre. El prototipo de este tipo de vacunas lo constituye la cepa vacunal de Vaccinia virus, agente de la viruela en el ganado, que fuera utilizado por Jenner para inmunizar contra la viruela humana causada por Variola virus. El programa de vacunación contra la viruela que fue aplicado en todo el mundo, utilizó lotes de Vaccinia propagado en su mayor parte in vivo, conduciendo a la completa erradicación de la enfermedad a mediados de los años 70.

Una estrategia más moderna, aplicable a la atenuación de virus de genoma segmentado, consiste en el desarrollo de cepas vacunales reordenadas que contengan los segmentos génicos codificantes de las proteínas de superficie inmunogénicas, pero no los genes de virulencia responsables de la enfermedad humana. Esto puede lograrse coinfectando una línea celular con dos o más tipos virales y seleccionando las variantes de interés. Este es el caso de una vacuna desarrollada contra la infección por *Rotavirus* (cepas reordenadas de virus humanos y animales). La misma estrategia ha sido aplicada para la producción de vacunas contra Influenza virus. Se encuentra disponible una vacuna contra la influenza A y B de aplicación intranasal a virus vivos atenuados; se administra a niños y adolescentes entre 5 y 17 años y adultos sanos entre 18 y 49 años (Flumist). Presenta las mismas contraindicaciones que cualquier vacuna a virus vivos atenuados. Está además contraindicada en asmáticos, menores de 5 años y mayores de 50 años.

Vacunas a bacterias vivas atenuadas

No ha sido efectivo el desarrollo de vacunas a bacterias vivas atenuadas por medio de estrategias clásicas análogas a la del pasaje repetido de virus en cultivos celulares, partiendo de cepas patógenas para el hombre. La única vacuna a bacterias vivas en uso, obtenida por pasajes en cultivo, es la antituberculosa, que consiste en una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* (bacilo de Calmette y Guérin, BCG). Esta cepa fue obtenida a principios del siglo XX luego de 231 pasajes repetidos in vitro durante 13 años. Actualmente, hay varias cepas de BCG disponibles (todas derivadas de la original) que son variables en cuanto a su tolerabilidad, inmunogenicidad y eficacia protectora en los ensayos clínicos, aunque han demostrado tener niveles aceptables de eficiencia luego de la administración a más de un billón de personas en todo el mundo. La vacunación con BCG previene las formas graves de la tuberculosis pero no siempre la infección (ver capítulo 22). Se administra en forma obligatoria a todos los niños al nacer y a los cinco años, con excepción de pacientes hijos de madres VIH positivas y niños con otras inmunodeficiencias; tampoco se administra a recién nacidos con peso inferior a 2500g. Con poca frecuencia (1% a 2% de los vacunados) la BCG puede provocar reacciones adversas locales como abscesos subcutáneos y linfadenopatías que generalmente no son graves. Una complicación rara es la osteítis que afecta la epífisis de los huesos largos; puede producirse hasta varios años después de la vacunación. La enfermedad fatal diseminada se presenta rara vez en personas con sistemas inmunes gravemente deteriorados, por eso la vacuna está contraindicada en personas con inmunodeficiencias.

Otra aproximación para el desarrollo de vacunas a bacterias atenuadas, consiste en la obtención de mutantes atenuadas por procedimientos químicos o luz ultravioleta. Estos métodos introducen mutaciones múltiples indefinidas, y permiten la selección de variantes atenuadas en

la virulencia. La principal desventaja de esta aproximación, consiste en el riesgo de reversión a la virulencia. Un ejemplo exitoso de este tipo de inmunógenos es la vacuna contra la fiebre tifoidea, que consiste en una cepa de *Salmonella typhi* (Ty21a), que se administra oralmente y puede conservarse en forma liofilizada, siendo muy estable.

Sin lugar a dudas, la aplicación de tecnología del DNA recombinante para la obtención de cepas bacterianas atenuadas para su uso como vacunas es un área de gran desarrollo. Esta estrategia implica identificar genes responsables de la virulencia bacteriana y eliminarlos. Muchas bacterias han sido modificadas de esta manera y han sido o están siendo evaluadas como vacunas. Se ha volcado especial interés sobre los patógenos entéricos (*Salmonella*, EPEC, *Vibrio cholerae*, *Shigella* y otros) para los cuales no se dispone en la mayoría de los casos de vacunas efectivas, ya que el uso de cepas atenuadas permite la administración oral induciendo respuestas locales en el tracto digestivo que resultan determinantes en la obtención de protección.

OTROS TIPOS DE VACUNAS

En algunos casos es posible identificar epítopes peptídicos dentro de una proteína que induzcan la producción de anticuerpos neutralizantes. Estos epítopes pueden ser hoy día secuenciados y sintetizados químicamente dando lugar a péptidos sintéticos que pueden ser utilizados como vacunas. Este tipo de inmunógenos han sido definidos para varios patógenos y están siendo evaluados para su uso. Existen distintas maneras de utilizar péptidos como vacunas, ya sea administrando multímeros contruídos con el péptido de interés de manera repetida, o conjugando o fusionando el péptido a una proteína carrier. Preparados experimentales de este tipo, han demostrado que la presentación inmunogénica mejora sustancialmente los títulos de anticuerpos neutralizantes en comparación con el mismo epítope presentado en el contexto de la proteína que lo contiene naturalmente.

Una posibilidad que ofrece la disponibilidad de vacunas a microorganismos vivos atenuados, es la de utilizar estas cepas como vectores para la expresión de antígenos heterólogos, es decir antígenos de otros microorganismos, obteniendo así las llamadas vacunas multivalentes. Uno de los vectores en que más se ha investigado para el desarrollo de este tipo de vacunas es la cepa vacunal de Vaccinia virus. Esta estrategia prometedora puede permitir el desarrollo de una vacuna que pueda ser efectiva para la prevención de enfermedades producidas por varios agentes infecciosos en un solo vector seguro, barato y relativamente estable.

No podemos dejar de mencionar un nuevo campo de experimentación que son las vacunas basadas en ácidos nucleicos. Estas consisten en moléculas de ADN recombinante que contienen uno o varios genes codificantes de antígenos específicos del virus o la bacteria correspondiente. Estas moléculas se obtienen mediante la recombinación de un plásmido con genes microbianos estructurales, colocando estos genes bajo el control de expresión de un promotor eucariota. El hecho de constituir ADN plasmídico, permite su producción a gran escala a través de la multiplicación bacteriana in vitro y posterior purificación de sus plásmidos. Una vez que el ADN purificado es administrado puede introducirse en las células de un tejido blanco, siendo capaz a través de un proceso de replicación normal, de expresar en la superficie celular proteínas específicas del microorganismo. Este tipo de vacunas aún no ha sido aprobado para su uso, ya que implica cuestionamientos éticos relativos a la seguridad a largo plazo del uso de ADN recombinante. Existe la posibilidad de que el ácido nucleico sea captado por tejidos diferentes al deseado, o de que pueda ser incorporado al genoma celular, teniendo consecuencias oncogénicas.

Cada vez existen más variedades de vacunas; a medida que avanza la tecnología y que más

Certificado esquema de vacunación

	Edad en meses					Edad en años		
	0	2	4	6	12	5	12	Cada 10
BCG								
Penta								
Polio								
SRP								
Varicela								
DPT								
DT								

SRP= sarampión, rubéola, paperas; DPT= difteria, pertussis, tétanos; DT= difteria, tétanos;
 Pentavalente: DPT + hepatitis B + *H. influenzae*

Vacunas bacterianas disponibles

Enfermedad - agente	Tipo de vacuna	Indicaciones	Vía de administración	Revacunación
Difteria <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Toxoide	2, 4, 6 meses	i.m.	12 meses, 5 y 12 años
Tétanos <i>Clostridium tetanii</i>	Toxoide	2, 4, 6 meses	i.m.	12 meses, 5, 12 años y luego cada 10 años
Tos ferina <i>Bordetella pertussis</i>	Bacterias inactivadas	2, 4, 6 meses	i.m.	12 meses y 5 años
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Conjugada, polisacárido capsular + proteína	2, 4, 6 meses	i.m.	12 meses
Tuberculosis <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Bacterias vivas atenuadas	Recién nacido	s.c.	5 años
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Polisacárido capsular	Individuos en riesgo (ver texto)	i.m. o s.c.	
<i>Neisseria meningitidis</i> A y C	Polisacárido capsular	Individuos en riesgo (ver texto)	s.c.	
<i>Neisseria meningitidis</i> B y C	Proteínas de membrana externa + polisacárido capsular	Ver texto		
Cólera <i>Vibrio cholerae</i>	Bacterias muertas inactivadas	Viajeros a zonas endémicas	i.m. o s.c.	
Fiebre tifoidea <i>Salmonella typhi</i>	Bacterias muertas	Viajeros a zonas endémicas	i.m.	

se conoce de los mecanismos patogénicos de los microorganismos, así como de los mecanismos inmunes determinantes de la resistencia a las enfermedades infecciosas, se abren nuevas posibilidades. Tradicionalmente las vacunas fueron planteadas con el objetivo de prevenir las

enfermedades infecciosas. Sin embargo, existe un nuevo concepto sobre la vacunación, que tiene como objetivo la modulación de la respuesta inmune, es decir que una vacuna sería un preparado que interviene de alguna manera modificando las funciones del sistema inmune, ya sea generando memoria inmunológica para prevenir enfermedades o actuando sobre una patología existente. Este nuevo concepto abre la posibilidad de utilizar vacunas no solo como medida profiláctica de varios tipos de enfermedades sino también como terapéutica. Un área de gran interés y desarrollo lo constituye el de las vacunas aplicadas al tratamiento de las enfermedades malignas y autoinmunes.

Vacunas virales disponibles

Enfermedad	Tipo de vacuna	Indicaciones	Vía de administración	Revacunación
Sarampión	Virus vivos atenuados	12 meses	s.c.	5 años
Rubéola	Virus vivos atenuados	12 meses Mujeres seronegativas en edad fértil	s.c.	5 años
Parotiditis	Virus vivos atenuados	12 meses	s.c.	5 años
Poliomielitis	Virus inactivados	2, 4, 6 meses	i.m.	12 meses
Poliomielitis	Virus vivos atenuados	2,4, 6 meses	v.o.	12 meses
Hepatitis B	Antígeno recombinante	2, 4, 6, 12 meses Personal de salud y grupos de riesgo (ver texto)	i.m.	
Influenza	Virus inactivados	Toda persona mayor de 6 meses con riesgo aumentado de morbimortalidad por infección respiratoria	s.c.	
Varicela	Virus vivos atenuados	12 meses	s.c.	
Hepatitis A	Virus inactivados	Viajeros a zonas de alto riesgo, homosexuales, drogadictos, riesgo ocupacional, hepatopatía. 2 dosis	i.m.	
Rotavirus	Recombinante	3 dosis separadas por 4 semanas empezando a las 6 semanas de vida	v.o.	En discusión
Fiebre amarilla	Virus vivos atenuados	Viajeros a zonas de riesgo 1 sola dosis	s.c.	

Bibliografía

- Atención Pediátrica. Pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. 5ª edición. Montevideo. Oficina del Libro – AEM. 2000. pag:25-31.
- Fain JC. Epidemiología de la influenza humana y animal. Rosario-Santa Fe :editorial de la Universidad Nacional de Rosario. 2001.



- Temas de Bacteriología y Virología para CEFA. Montevideo. Librería Médica Editorial, 2001. Tomo II. Pag 97-110.
- Farreras-Rozman. Inmunointervención. Medicina Interna. 14ª edición. Madrid: Mosby-Doyma Libros. 2000, 2767-2768. Vol 2.
- Kaplan S. Prevention of pneumococcal disease. X Congreso de la SLIPE.XXIV Congreso Uruguayo de Pediatría.Montevideo .2003.
- Murray R. Manual of Clinical Microbiology. 7th Edition. Washington DC. American Society for Microbiology, 1999.
- Pickering LK, Peter G. Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Edición 25. Elk Grove Village, Illinois. Editorial Médica Panamericana, 2001. pág: 1-74.
- Pirez M C. Vacunas en situaciones especiales : Vacunas antimeningocócicas. X Congreso de la SLIPE.XXIV Congreso Uruguayo de Pediatría.Montevideo .2003.
- Recommended composition of Influenza Virus Vaccine for use in the 2004 Influenza season. 2004. www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations1/en.
- Wyeth Vaccines. Flumist Influenza Virus Vaccine, Live, Intranasal. Philadelphia. Med Imune Vaccines,Inc. 2003. www.flumist.com.



