

## Vacunas antivirales

La historia de las vacunas antivirales se confunde con la historia misma de la Virología y de la Inmunología. Desde épocas muy antiguas se había reconocido el hecho de que las personas convalecientes no desarrollaban nuevamente la misma enfermedad. El primer intento, del cual se tiene noticia, para manipular la enfermedad y lograr artificialmente un estado de inmunidad, fue hecho por los chinos en el siglo X de nuestra era, cuando se inició la práctica de la variolación, la cual consistía en inoculación o inhalación de material virulento procedente de pacientes que sufrían la enfermedad (Vario-la o Viruela) en forma natural. Este sistema de prevención llegó hasta Europa y América a principios del siglo XVIII.

A finales de este mismo siglo Edward Jenner, en Inglaterra, observó que la variolación no daba resultado en personas con historia de haber sufrido lesiones pustulosas en las manos como consecuencia del contacto con bo-

vinos (No dar resultado significa que al inocular a la persona no se producía una lesión en el sitio de la inoculación). Esta observación estaba corroborada por los dichos populares según los cuales era de admitir la belleza de las ordeñadoras porque ellas no tenían cicatrices de viruela (tan común en todo el mundo en esa época).

Jenner decidió inocular material purulento de un paciente que había contraído la viruela de las vacas (vacuna) a un niño susceptible. Siete semanas más tarde lo reinoculó con material virulento de viruela humana, para comprobar que el niño estaba completamente protegido. Este fue el nacimiento de la “vacunación”, cuyo principio nunca ha sido modificado y gracias al cual se pudo declarar erradicada esta enfermedad de todo el mundo, desde 1978.

Después de este descubrimiento pasaron casi 100 años sin nuevos avances en esta área, hasta que Pasteur descubrió (accidentalmente) que un cultivo envejecido de *Pasteurella aviséptica*, no era capaz de reproducir el Cólera aviar (de las gallinas); sin embargo, las aves inoculadas se hacían refractarias a la reinoculación con gérmenes frescos y virulentos. “La suerte favorece solamente a las mentes preparadas”, solía decir Pasteur refiriéndose a esta serendipia.

Con base en lo anterior, Pasteur se dedicó a tratar de modificar la virulencia del agente causante de la rabia (en esta época no se tenía noción de lo que eran los virus). Para el efecto Pasteur inoculó conejos con material infeccioso proveniente de caninos (virus de la calle) y continuó pasando la infección en conejos hasta lograr obtener el “virus fijo”, es decir un virus que producía la enfermedad en los conejos con un período fijo de incubación. Adicionalmente trató de disminuir la virulencia de este virus dejando la médula espinal procedente de los animales enfermos a temperatura ambiente, protegida de la luz y en presencia de potasa (hidróxido de potasio). Con el material así tratado se vacunaron perros, se les hacían varias inoculaciones con material de creciente virulencia y finalmente se les retaba con virus virulento. Así se produjo la primera vacuna contra la Rabia, dirigida exclusivamente a prevenir la enfermedad en perros, hasta cuando forzado por las circunstancias de un paciente gravemente mordido y ante la expectativa de muerte inminente, Pasteur autorizó al Dr. Granchet para aplicar la vacuna y el paciente sobrevivió.

Teníamos entonces, hasta este momento, tres métodos para la producción de vacunas: primero el de los chinos, consistente en la aplicación del virus virulento; segundo el jenneriano, consistente en la aplicación de un virus

naturalmente no virulento (procedente de otra especie) y tercero el pasteuriano que consiste en la atenuación de la virulencia del agente antes de su utilización.

Posteriormente se demostró que también era posible vacunar contra la rabia inactivando el virus con formol o con fenol y más recientemente, con B-propiolactona; de tal suerte que la presencia del germen vivo no es necesaria para lograr la inmunidad. Estas son vacunas a virus muerto o virus inactivado.

Alrededor de 1940, se demostró que tampoco era necesaria la presencia de todo el agente, sino que fragmentos del mismo podían conducir a un estado de inmunidad. Desde mediados del siglo se ha estado tratando de producir una vacuna a base de subpartículas virales contra la influenza, aplicando este principio. En este momento el ejemplo más sobresaliente de este tipo de vacunas es la vacuna clásica de la hepatitis B, la cual está hecha a base de antígeno superficial (antígeno Australia) obtenido de pacientes infectados en forma crónica.

Después de 1950, a la luz del descubrimiento de los ácidos nucleicos como la "sustancia de la herencia", de los avances en el entendimiento de la genética y del desarrollo de técnicas para la manipulación de la información contenida en los ácidos nucleicos, fue posible la ingeniería genética. La posibilidad de producir vacunas por este método fue una de las primeras opciones contempladas. Brevemente, el método consiste en identificar una proteína viral responsable de estimular el sistema inmunológico e identificar en el genoma viral el gen que codifica la producción de dicha proteína; luego este gen puede ser removido mediante el uso de restrictasas para insertarlo en un plásmide o en un bacteriófago (Este plásmide o bacteriófago se convierte en el "vector" de la información genética). Con este vector se infectan bacterias susceptibles, las cuales incorporan la información genética y traducen dicha información en proteínas, incluida la proteína viral en la cual estábamos interesados. Cada célula bacteriana (también se han utilizado levaduras) va a producir, cada 20 a 30 minutos, una o varias moléculas de la proteína, la cual deberá ser purificada del resto de las sustancias propias de la bacteria y así tendremos una posible vacuna libre de ácidos nucleicos y de otras proteínas no necesarias para lograr la inmunidad. Un ejemplo de este tipo de vacunas es la nueva vacuna contra la hepatitis B que fue producida en levaduras (levadura de cerveza).

Un nuevo paso en la tecnología de la producción de vacunas lo constituye la síntesis química de polipéptidos, mediante aparatos automatizados

que unen los aminoácidos ordenadamente a voluntad del investigador. En este caso es necesario conocer el orden de la secuencia de aminoácidos en la proteína que queremos sintetizar; esto lo podemos lograr secuenciando la proteína misma o, más fácilmente, secuenciando el gen responsable de la producción de dicha proteína y “adivinando”, con base en las tripletas de nucleótidos, la posible secuencia de los aminoácidos.

En años más recientes, 1984, se produjo un nuevo tipo de vacuna (contra la rabia) consistente en la introducción del material genético viral en el virus de la vaccinia (el mismo utilizado por Jenner). Este virus híbrido conserva la capacidad de infectar al hombre. El genoma del virus de la vaccinia queda enriquecido con genes propios de la Rabia, que se transcriben y se traducen conjuntamente en la célula infectada, lo que conduce a un estado de inmunidad contra la viruela y contra la rabia.

En la actualidad, después del descubrimiento de todas las posibilidades descritas, el tema de moda en el área de las vacunas son los anticuerpos antiidiotípicos. La historia se basa en la idea de que cada vez que el organismo fabrica un nuevo anticuerpo en respuesta a un antígeno nunca antes “visto” por el sistema inmunológico, este anticuerpo lleva en su porción Fab, un determinante antigénico (determinante idiotípico) también nuevo para el organismo; por lo tanto el sistema inmunológico produce anticuerpos (Ac2) contra el primer anticuerpo (Ac1). Esta es una de las formas como el organismo autorregula la producción de anticuerpos (teoría de la red idiotípica). Si recordamos que la reacción específica de antígenos y anticuerpos se basa en la complementariedad tridimensional de unos y otros, podemos concluir que la estructura tridimensional del anticuerpo 2 debe ser similar a la del determinante antigénico original y por lo tanto, si tomamos un animal y le inoculamos anticuerpo 2, este animal debe responder produciendo Anticuerpo 1, que es a la vez el mismo que reacciona con el antígeno. Tenemos así una vacuna a base de anticuerpos antiidiotípicos (Fig. 1).

Después de revisar y entender todas estas posibilidades tecnológicas para la producción de vacunas, es importante que hagamos algunas consideraciones generales sobre el problema de las vacunaciones.

En primer lugar digamos que la vacunación es el adelanto tecnológico de mayor trascendencia en toda la historia de las ciencias médicas; quizá el descubrimiento de los antibióticos se acerque en importancia, pero ni los más sofisticados procedimientos quirúrgicos o radiológicos han tenido ni tendrán el impacto de la inmunoprevención.

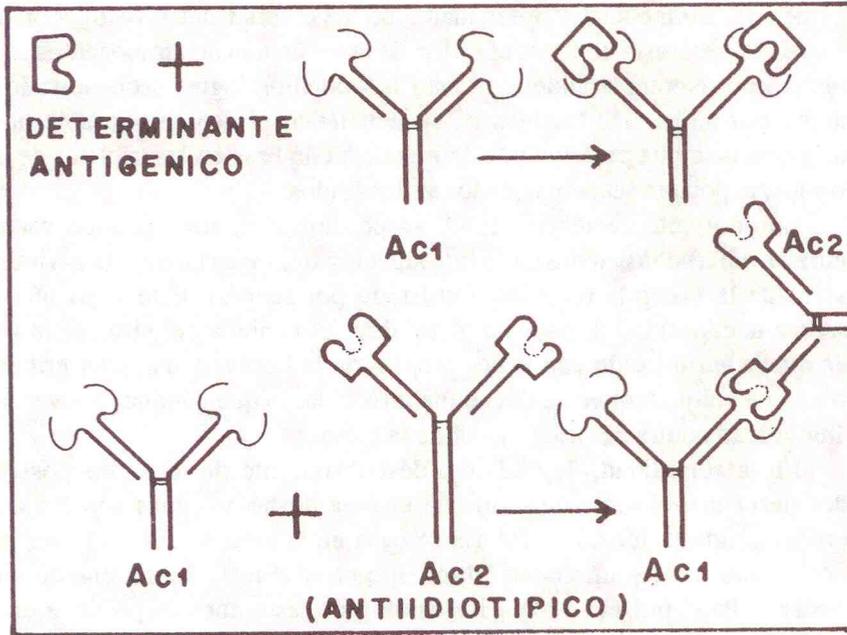


Fig. 1 Anticuerpo antiidiotípico. Nótese la similitud estructural del determinante antigénico y el Ac2.

Hasta el momento ha sido posible producir vacunas contra la mayor parte de las infecciones virales agudas, como es el caso de la poliomielitis o del sarampión, pero se ha logrado muy poco en el terreno de las infecciones crónicas como la varicela-zoster o el herpes simplex. En el caso de las infecciones que cursan con un estado de portador, como la varicela, las vacunas o virus muerto no han dado buen resultado y los virus vivos atenuados tienen el riesgo de inducir el estado de latencia.

Todavía hay muchas infecciones para las cuales no se ha podido encontrar una buena vacuna, pero se espera que con las nuevas tecnologías y el mejor entendimiento de los principios básicos de la Virología y de la Inmunología, muy pronto podamos contar con vacunas para la mayoría de enfermedades virales que afectan al hombre y a sus animales domésticos.

Tres preguntas muy frecuentes con relación a las vacunaciones son las siguientes: 1. ¿Cuándo vacunar? 2. ¿Cuántas vacunas se pueden aplicar simultáneamente? y 3. ¿Se puede aplicar una vacuna a una mujer en embarazo?

La primera pregunta la podemos dividir en dos partes. En primer lugar, cuándo vacunar a un individuo y en segundo lugar, cuándo vacunar a una población. Para responder a la primera parte podemos dividir la vida del individuo en varias etapas: la etapa intrauterina, el período de lactancia, período de la poslactancia y los períodos ocasionales o permanentes de inmunosupresión. Durante la vida **in utero** el embrión y el feto tienen alguna capacidad de respuesta y ésta se va elevando a medida que aumenta la edad gestacional. (En aves, por ejemplo, se puede vacunar **in ovo**, a los 18 días –tres días antes de la eclosión– contra la enfermedad de Marek; una vacuna que se aplica normalmente en las primeras 24 horas posnacimiento).

En el período de lactancia debemos considerar que el calostro y la leche son una fuente de anticuerpos. Unas pocas horas después de ingerir el calostro el recién nacido tiene niveles de anticuerpos comparables a los de la madre en cuanto a cantidad e idénticos desde el punto de vista de la especificidad. En estas condiciones la aplicación de una vacuna puede resultar poco efectiva, pues los anticuerpos maternos pueden neutralizar el efecto inmunizante del antígeno, de tal suerte que si bien la vacuna no resulta nociva, sí puede ser inocua y esto daría lugar a una falsa expectativa de que el lactante está realmente protegido. Por esta razón se recomienda iniciar las vacunaciones después del período de lactancia. La vacuna contra la tuberculosis, en el hombre, es una excepción a esta norma.

Después de la lactancia se puede vacunar en cualquier momento, excepto en casos de inmunosupresión, en los cuales se debe considerar la situación en forma individual sopesando la necesidad de la vacuna y la gravedad de las posibles complicaciones. Si se trata de una vacuna a virus muerto, no habría mayor problema, pues lo peor que podría ocurrir es que no haya inmunización; pero si se trata de una vacuna a virus vivo, existe el riesgo de que se reactive el virus y se produzca la enfermedad. En términos generales podemos recomendar que no se apliquen vacunas a virus vivo en este tipo de pacientes.

¿Cuándo vacunar a la población? Esto dependerá de la epidemiología de la enfermedad que se quiere prevenir, tratando siempre de adelantarnos a los primeros casos de la misma; para ello es necesario mantener un sistema de vigilancia que evalúe permanentemente las variables epidemiológicas de las enfermedades, para poder predecir el riesgo de brotes y proceder a prevenirlos. En el caso de la fiebre amarilla, por ejemplo, se debe vacunar a las poblaciones humanas que viven en zonas de bosques tropicales donde abundan los monos (*Cebus capuchinus*) y los vectores (*Hemagogus sp.* y *Aedes*

## PRINCIPALES VACUNAS VIRALES DE USO EN HUMANOS

ENFERMEDAD	TIPO VACUNA	VIA ADMINISTRACION	EDAD APLICACION	FUENTE DE LA VACUNA
Poliomielitis	Viva atenuada (Sabin)	Oral	3, 6 y 9 meses. Refruerzo 1 y 5 años	Cultivos celulares diploides humanos, riñón de mono
Poliomielitis	Muerta (Salk)	Subcutánea	3, 6 y 9 meses. Refruerzo 1 y 5 años	Cultivos celulares diploides humanos, riñón de mono.
Sarampión <sup>1</sup>	Viva atenuada	Subcutánea	Desde los 9 meses	Cultivos celulares embrión de pollo.
Paperas <sup>2</sup>	Viva atenuada	Subcutánea	Desde el año de edad	Cultivos celulares embrión de pollo.
Rubeola <sup>3</sup>	Viva atenuada	Subcutánea	Desde el año de edad	Cultivos celulares embrión de pato, conejo o diploides humanos.
Viruela	Vacinia viva	Intradérmica, presión	4	Linfá de ternera o de ovejas. Cultivos celulares, membrana carioalantoidea.
Fiebre Amarilla	Viva atenuada	Subcutánea o intradérmica	4	Cultivos celulares y huevos (Cepa 17D).
Hepatitis tipo B	Muerta	Subcutánea	4	AgsHB purificado de portadores sanos.
Influenza	Muerta	Subcutánea o intradérmica	4	Líquido alantoico de embrión de pollo o subunidades virales.
Rabia	Muerta	Subcutánea	4	Embrión de pato o células diploides humanas. Cerebro ratón lactante.
Adenovirus	Viva atenuada	Oral en cápsulas con cubierta entérica	4	Cultivos celulares diploides humanos.
Encefalitis equina venezolana	Viva atenuada	Subcutánea	4	Cultivos celulares corazón de cobayo.
Varicela	Viva atenuada	Subcutánea	5	Cultivos celulares diploides humanos
Enfermedad por Citomegalovirus	Viva atenuada	5	5	Cultivos celulares diploides humanos.
Herpes genital	Viva atenuada	5	5	Cultivos celulares.
	Muerta			Subunidades virales.

1, 2, 3. Existen combinaciones de estas vacunas.

4. Se recomienda la vacunación sólo bajo ciertas condiciones como: epidemias, exposición, viajes, militares, etc.

5. Vacunas aún en fase experimental.

*aegypti*). En el caso de la poliomielitis, que es una infección endémica en todo tipo de hábitat, se debe vacunar a todas las personas durante los primeros años de vida.

¿Cuántas vacunas aplicar simultáneamente? Si recordamos que la respuesta inmune es una respuesta de tipo clonal, es decir que un clon de linfocitos responde contra un antígeno mientras que otro clon responde contra otro antígeno, no encontraríamos razón para no aplicar varias vacunas a la vez, ya que las respuestas son relativamente independientes. El problema puede surgir cuando una vacuna a virus vivo induce una respuesta de interferón que pueda interferir con la replicación del virus de otra vacuna; es decir, que pueda presentarse interferencia viral. Por otro lado debemos recordar que detrás de cada respuesta inmune vienen mecanismos supresores que autorregulan dicha respuesta y si bien la respuesta inmune es específica, la regulación no lo es necesariamente. En algunos casos puede haber un antígeno que induzca una fuerte respuesta supresora y por lo tanto la respuesta inmune contra otros antígenos se puede ver afectada.

En general, con relación a la aplicación simultánea de vacunas podemos decir que teóricamente puede haber independencia de una respuesta con respecto a otra; puede ser que un antígeno potencie la capacidad inmunogénica de otro y finalmente, puede ser que un antígeno interfiera con otro. Ante todas estas posibilidades la recomendación práctica es seguir las instrucciones de la casa fabricante de la vacuna, pues las posibles interacciones no se pueden predecir sin experimentar previamente.

La última pregunta que nos hemos formulado se refiere a las vacunas durante el embarazo. El punto en discusión en este caso no es el estado de inmunosupresión, éste no sería tan significativo como para dar lugar a la reactivación de los virus vacunales. El problema en este caso es el embrión o el feto. Los tejidos con una alta rata de duplicación celular, como es el caso de los tejidos fetales, son muy susceptibles a los virus y particularmente a algunos virus como el del Sarampión y el de la Rubeola. La recomendación es no aplicar vacunas vivas a pacientes embarazadas y mucho menos durante el período de la embriogénesis o sea durante los tres primeros meses.

Por último, pensando en términos de la población, debemos recordar que no es necesario vacunar el 100% de los individuos para lograr la protección; un buen porcentaje (el número exacto depende de la enfermedad específica), de personas refractarias a la infección, es suficiente para disminuir ostensiblemente el riesgo de un brote. Por otro lado debemos recordar que no todas las personas vacunadas resultan efectivamente inmunizadas; puede

haber problemas del individuo, del lote de la vacuna, de la conservación de algunas vacunas o fallas en la dosificación, etc.; por lo tanto, no es posible pretender que solamente a base de una vacuna por buena que ella sea, se pueda erradicar una enfermedad; es también necesario tomar medidas sanitarias como el control de vectores, la educación sanitaria en general, la vigilancia epidemiológica y sobre todo es necesaria una voluntad política para poder lograr el control o la erradicación de alguna enfermedad.

### ***Addenda para la meditación***

#### **Diez puntos filosóficos sobre la vacunación de los seres humanos “A propósito de una discusión académica”**

- 1- La vacunación no es para prevenir la muerte.
- 2- Si existiese alguna posibilidad de vacuna contra la muerte, ésta sería la menos deseable de todas las vacunas.
- 3- El nacimiento y la muerte son igualmente importantes en la evolución del hombre; el nacimiento permite la mezcla de genes y la muerte permite el cambio de ideologías, mitos y dioses.
- 4- La vacunación incrementa las posibilidades para que cada hombre y mujer tengan la oportunidad de desarrollar su proyecto humano, para su propia felicidad y el interés de la especie.
- 5- Las vacunas tienen pues el objetivo de prolongar la vida media de la gente.
6. Infortunadamente esto no es suficiente para la meta global: una buena nutrición y una buena educación también son necesarias.
7. ¿Qué importancia tendría el que mañana, mediante vacunación, tuviéramos millones de sobrevivientes sin una infraestructura para alimentarlos y educarlos?
- 8- En el mejor de los casos, esos sobrevivientes aumentarían la mano de obra en las fábricas (que serían entonces más productivas).
- 9- O aumentarían la mano de “fuerza” en los ejércitos (legales y clandestinos) que devendrían más numerosos y atroces.
- 10- ¿Será que nosotros, los biólogos de la salud (vacunólogos como algunos podrían calificarnos) vamos más rápido que los políticos en la entrega de nuestra labor social?