

Vacunas antivirales

Juan Carlos Zapata. *Bact. MSc. Institute of human virology.
Baltimore, Maryland USA.*

El uso de vacunas ha sido el resultado de observaciones según las cuales los individuos que se recuperaban de una enfermedad infecciosa quedaban "inmunizados". Justamente el principio o problema fundamental de la Inmunología es explicar este fenómeno. Ahora sabemos que el sistema inmune puede protegernos de la invasión de microorganismos, del efecto dañino de toxinas o venenos, de inhibir la proliferación o metástasis de neoplasias y hasta evitar la concepción no deseada. En teoría, y en algunos casos en la práctica, todo lo anterior se podría lograr con el uso de vacunas.

Los primeros en utilizar un método de inmunoprevención fueron los chinos en el siglo X a.c. Ellos desarrollaron un sistema rudimentario de vacunación (variación) contra la viruela, que consistía en poner en contacto a personas susceptibles, con fluidos o costras de personas enfermas, esperando que se produjera una enfermedad leve y que se indujera protección contra la enfermedad. Con este sistema los individuos entraban en contacto con el virus silvestre, por lo que se presentaban altos índices de mortalidad. En 1717 Lady Montagu dió a conocer a Occidente sus impresiones sobre el método de variación de los chinos, practicado en Turquía. Aunque en algunos sitios de Europa y América se intentó popularizar el método, este fue abandonado rápidamente por su alto índice de mortalidad (entre 2 y 3%).



Casi 80 años después, (en 1798) Jenner reivindicó la práctica de la variolación de los chinos y fue mucho más allá; por observación sistemática descubrió que la viruela humana podría prevenirse con el virus de la viruela bovina o vaccinia. Su descubrimiento se basó en la creencia popular de que las ordeñadoras presentaban una piel más hermosa y que carecían de las cicatrices en la piel, como consecuencia de una resistencia adquirida por el contacto con el virus bovino. Jenner puso a prueba esta creencia, inoculando un niño susceptible con material purulento de un paciente que presentaba una infección, en sus manos, producida por el virus de la viruela bovina. Dos semanas después inoculó al niño con el virus de la viruela humana y demostró que había completa protección. Este hecho marca un precedente en la historia de las enfermedades infecciosas y por esta razón se considera a Jenner como el padre de la "vacunología". Este método, que podríamos llamar "jenneriano", 208 años más tarde sigue siendo válido y con él se logró la erradicación de la viruela en el mundo.

Luego llegaron otros sabios que revolucionaron el mundo de la genética y dieron origen a la microbiología y a la inmunología; tenemos entre estos a Mendel, Pasteur, Koch, Mayer, Ivanowski, Beijerinck y otros, con cuyas demostraciones se derrumbó la teoría de la generación espontánea que predominaba hasta el momento.

Algunos datos históricos de esta época de oro, relacionados con el desarrollo de las vacunas, son los siguientes:

Pasteur en 1880 descubrió (accidentalmente) que un cultivo envejecido de *Pasteurella multocida* en lugar de reproducir el cólera, en las gallinas, las hacía refractarias a la infección por germen fresco y virulento. De esta manera obtiene la primera vacuna bacteriana de uso animal. En 1881 produjo la vacuna contra el Antrax bovino y de paso se "inventó" la palabra VACUNA en honor a Jenner y a la especie bovina. Las vacunas de Pasteur (pasteurianas) a diferencia de las jennerianas, no utilizan el agente vivo, sino muerto o modificado.

Entre 1880 y 1885 Pasteur, Roux y Chamberlain, infectaron conejos con el virus de la rabia canina y desecaron médula espinal que luego utilizaron como vacuna en animales. Los resultados fueron buenos hasta el punto de que ante un caso de un niño mordido por un perro rabioso, Pasteur autorizó al Dr. Granchet para ensayar la vacuna, por primera vez, en humanos. Este primer sobreviviente de la infección con el virus rábico trabajó el resto de su vida en el laboratorio de Pasteur.

Es interesante de resaltar que esta vacuna tiene tanto efecto profiláctico como terapéutico; lo cual sigue siendo excepcional en la actualidad. Adicionalmente, debemos recordar que los virus no habían sido descubiertos todavía. Fue el desarrollo del filtro de porcelana de Chamberland, que Ivanowski y Beijerinck realizaron sus trabajos y de-

jaron sentadas las bases para que se reconocieran los virus como agentes infecciosos, en 1892 y 1898, respectivamente.

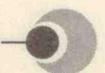
En 1890 Koch preparó la tuberculina para prevenir la TBC, sin éxito como vacuna, pero luego se comprobó la utilidad del reactivo en el diagnóstico. En este mismo año Von Behring y Kitasato descubrieron las antitoxinas (Nobel en 1902). En 1904 E. Lowenstein, en Viena, trata la toxina de tetanus con formol y obtiene el toxoide tetánico; al mismo tiempo Alexander Glenny, en Londres, obtiene el toxoide diftérico.

Entre 1900 y 1912 Alexis Carrel inicia los cultivos de células in vitro lo que permite, junto con el uso de animales de laboratorio y los embriones de pollo, tener el laboratorio verdaderas fábricas de virus. Entre 1906 y 1919, Albert Calmette y Camille Guérin atenúan micobacterias bovina dando origen al BCG (Bacilo de Calmette Guérin).

Otros de los hallazgos importantes fueron el descubrimiento de los fagos (virus que infectan bacterias) por William Twort en 1915 y la subsecuente explicación de Felix D'Herelle, en cuanto a su naturaleza viral. También es de resaltar el descubrimiento de los plásmidos por Walter Sutton 12 años antes. Ambos hallazgos han sido fundamentales para el estudio de las propiedades básicas de los virus en general y elementos claves para el desarrollo de la Biología Molecular y la Ingeniería Genética. Estas últimas han hecho posible el desarrollo de nuevas alternativas vacunales, sin embargo, más de dos siglos después de Jenner, la vacunación continúa siendo una de las medidas de salud pública más efectivas para la prevención y control de enfermedades infecciosas.

La vacunación consiste en inocular un agente vivo no modificado (vacuna jenneriana) o el microorganismo atenuado o muerto (vacuna pasteriana); o bien fracciones o productos derivados del agente, como los toxoides (toxinas inactivadas) o subpartículas virales, para que el sistema inmune del hospedero, genere una respuesta protectora; es decir que, ante un nuevo contacto con el agente virulento, se produzca una respuesta de memoria (más rápida y efectiva) que prevenga la enfermedad. La vacuna ideal debe proporcionar inmunidad protectora y duradera contra la infección, sin ocasionar efectos secundarios mayores.

Vemos pues que el desarrollo de las vacunas ha sido azaroso; es decir, que estos descubrimientos han tenido como gran aliado a la serendipia (definida como el evento de encontrar algo distinto a lo buscado). La gran mayoría de vacunas existentes hoy, tanto para humanos como para animales, siguen siendo las clásicas. Sin embargo, nuevas generaciones de vacunas empezaron a aparecer, y la vacuna contra la hepatitis B encabezó la lista, en 1989.



Vacunas Clásicas

En la obtención de las vacunas jennerianas se han utilizado diferentes estrategias: primero, como se mencionó previamente, el uso de virus relacionados provenientes de otro animal, como en el caso de la viruela o la vacuna contra la enfermedad de Marek, de las gallinas; esta última fue la primera vacuna contra un tumor y fue obtenida a partir del herpesvirus silvestre de los pavos. Segundo, la replicación seriada del virus en un hospedero no natural o en cultivo celular; entre éstas está la vacuna contra la fiebre amarilla producida por pases seriados del virus en ratones y luego en embriones de pollo. Tercero, la administración del patógeno virulento o parcialmente atenuado, por una ruta diferente a la vía de infección natural: en el personal militar se utilizó, hasta 1998, una vacuna oral (tabletas con las cepas 4 y 7 atenuadas) para la inmunización contra el síndrome respiratorio producida por los adenovirus y se tiene previsto continuar su uso a partir del 2008. Cuarto, la obtención en el laboratorio, de mutantes sensibles a la temperatura. Otras vacunas modificadas o inactivadas, es decir pasteurianas, son la del polio y la rabia para humanos; la fiebre aftosa en bovinos; y la viruela en bovinos y aves. Éstas últimas son producidas por tratamiento químico del agente virulento.

El avance en el conocimiento, a nivel molecular, de la patología y etiología de la enfermedad, las técnicas de la biología molecular, así como la aparición de nuevas enfermedades, han incentivado el desarrollo de otras estrategias de inmunización, diferentes a las clásicas; aunque, es de anotar, que se basan en el mismo principio. A continuación presentamos estas nuevas estrategias:

Vacunas a base de subunidades virales

Componentes virales purificados: Este tipo de vacunas se producen a base de proteínas virales, producidas por el virus silvestre *in vivo* o *in vitro*, y luego purificadas bioquímicamente. Por ejemplo, la vacuna que se usaba anteriormente contra el virus de la hepatitis B, correspondía al antígeno de superficie obtenido del plasma de individuos portadores crónicos (antígeno de Australia). En realidad este no es un sistema nuevo, ya que se viene utilizando desde la década de los 50 para la inmunización contra el virus de la influenza.

Inmunización con proteínas recombinantes: La construcción de este tipo de vacunas se basa en la tecnología del DNA recombinante, mediante la cual se pueden aislar el (o los) genes que portan la información para las proteínas que se encuentran en la superficie del patógeno, o en general las proteínas que generan una respuesta inmune protectora. Dichos genes son insertados en un vector (un plásmido o un virus) e introducido en un sistema bacteriano o eucariótico, donde se sintetizan grandes cantidades de la proteína deseada. Luego se purifica esta proteína que será la vacuna.

Entre las vacunas recombinantes disponibles se encuentra la vacuna contra el virus de la hepatitis B y actualmente se avanza, con este método, en la producción de vacunas contra el virus de la rabia, del herpes simplex, del virus de la fiebre aftosa y del virus de influenza. Una ventaja adicional de este sistema es que permite la expresión de antígenos de diferentes microorganismos en un solo plásmido, para obtener vacunas polivalentes.

Vacunas vivas atenuadas por ingeniería genética

La clonación molecular y el uso de virus atenuados ha permitido la construcción de virus que no ocurren en la naturaleza y que constituyen en una buena posibilidad para erradicar algunas enfermedades virales. En este tipo de vacunas, por medio de recombinación, se inducen deleciones o cambios en genes que le confieren la virulencia al agente y de esta manera no existe la probabilidad de que se produzca la enfermedad; se anula la probabilidad de reversión y se induce una inmunidad estable.

Microorganismos recombinantes o quiméricos

Son virus no patógenos a los que se les introducen genes que expresan antígenos de otros agentes con los cuales se espera que se induzca una respuesta inmune protectora. Un ejemplo, en el que se trabaja actualmente, es la inclusión de genes de glicoproteínas (GP) del virus de Lassa, en el virus vacunal de la fiebre amarilla; éste novedoso sistema permitiría la inmunización simultánea contra dos enfermedades diferentes, utilizando un solo virus. Otro ejemplo, en el que se están haciendo pruebas, es la Influenza; se está produciendo la Hemaglutinina (H) en el virus de la estomatitis vesicular. En este caso el virus que se aplica es solo un vehículo o vector para introducir el gen de interés. Un ejemplo adicional de vectores virales es el de los alfavirus que es inocuo para el humano y se está probando para VIH y hepatitis C.

Péptidos sintéticos

Las proteínas (en este caso virales) con capacidad antigénica presentan múltiples fragmentos (epítomos) que determinan su especificidad; pero solo un número limitado de éstos están relacionados con una respuesta inmune eficaz. Mediante la utilización de anticuerpos monoclonales y la síntesis química es posible identificar secuencias de oligopéptidos con capacidad inmunogénica, las cuales, posteriormente, pueden ser sintetizadas, con la configuración espacial adecuada para que se produzca el reconocimiento por el sistema inmune. Este tipo de vacunas ha mostrado eficacia protectora contra el virus de fiebre aftosa, pero no han sido efectivas contra el virus de la poliomielitis, aunque ambos pertenecen a la misma familia viral.



Partículas virales vacías

Esta posibilidad ha sido el resultado de la observación de cápsides virales que en forma natural se ensamblan sin incluir el ácido nucleico. Estas cápsides vacías pueden mostrar epítopes conformacionales que no se encontrarían en las proteínas producidas o purificadas de manera individual, debido a que algunos de los epítopes pueden formarse por interacción de dos o más proteínas. Este tipo de vacunas se ha estudiado para picornavirus, parvovirus y hepatitis B. Este último es de gran interés debido a que se logró expresar el antígeno de superficie y construir partículas vacías en plantas transgénicas, lo que abre la posibilidad de expresar antígenos en frutas o vegetales para ser administrados como vacunas. Ya existe una vacuna comercial contra el virus del papilomavirus humano a base de cápsides vacías, producidas en levaduras; ésta es la segunda vacuna que sería capaz de prevenir un tipo de cáncer asociado a la infección viral en humanos. Recordemos que la primera fue contra el virus de la Hepatitis B.

Vacunas de DNA

Las vacunas de DNA emplean genes que codifican para proteínas de patógenos o de tumores, en lugar de usar directamente las proteínas de interés. Estos genes son cortados con enzimas de restricción y puestos dentro de un vector replicativo (generalmente un plásmido) o una versión atenuada de un patógeno. El plásmido es multiplicado en una bacteria (*E. coli*, por ejemplo), y esto exige la presencia, en el plásmido, de un origen de replicación procariótico (*ori*), de esta manera se clona el inserto, luego se purifica el plásmido, se disuelve en solución salina y se agrega un coadyuvante para su inoculación en el individuo a vacunar. Después de la administración de la vacuna, 'alguna' célula toma el DNA y produce la proteína que es presentada por vía endógena, o sea con el potencial de inducir respuesta inmune de larga duración, tanto celular como humoral. Este tipo de vacunas están siendo utilizadas en diferentes estudios clínicos para enfermedades como el SIDA, la malaria y algunos tipos de cáncer. Sin embargo, su desarrollo ha sido lento debido a que existe el temor de que induzcan inflamación crónica, autoinmunidad, o que se integren al cromosoma de la célula e induzcan cáncer. Además, aún no se ha encontrado un sistema suficientemente efectivo que asegure el ingreso del material genético a la 'célula'.

Anticuerpos antiidiotípicos

También se ha explorado la posibilidad de usar anticuerpos como inmunógenos. Recordemos que la región variable de un anticuerpo, es la responsable de reconocer el epítopo específico en el inmunógeno. Por lo tanto si se genera un anticuerpo que reconozca dicha región, este tendrá una estructura espejular (similar) al antígeno inicial. De tal suerte que si administramos anticuerpos que se asemejen al antígeno en la

parte hipervariable, se podrá obtener una respuesta humoral específica contra el antígeno. Se ha demostrado que estos anticuerpos inducen inmunidad contra los virus de la hepatitis B, la rabia, newcastle, reovirus y poliovirus.

Adyuvantes

La respuesta inmune contra virus muertos, o componentes individuales de estos, puede ser potenciada por medio de adyuvantes que son sustancias que estimulan la respuesta inflamatoria temprana. Estas sustancias permiten que se produzca una respuesta inmune adquirida más potente con una cantidad menor de antígeno. Los adyuvantes pueden actuar por lo menos en tres niveles: en la presentación del antígeno (activa internalización, producción de moléculas copresentadoras y producción de citoquinas), en la localización del antígeno en el sitio de inoculación, y en la inducción de una respuesta inflamatoria local.

Diferentes químicos y otras preparaciones pueden ser usadas como adyuvantes, entre ellas tenemos: Bacterias atenuadas (*Salmonella*), bacterias sin cromosomas (minicélulas), micobacterias muertas mezcladas con aceites (adyuvante completo de Freund), vesículas lipídicas mezcladas con sales de aluminio, sustancias del grupo de las saponinas, complejos estimuladores del sistema inmune (ISCOMs), el ácido muramil tripéptido-fosfatidiletanolamina, virosomas, el MF59, CTA1-DD (derivado del *V. cholerae* y *S. aureus*), guanosina de citidina fosfato (CpG), el LTK63 (toxina termolábil derivada de *E. coli*), proteosomas y algunas citocinas (IL-2 y IL-12).

Vías de Inoculación

La vacuna ideal debería ser administrada sin el ayuda de jeringas, ni agujas. La inmunización oral es el mejor ejemplo de accesibilidad, economía, y efectividad al momento de vacunar, por ejemplo ya existe una vacuna de inoculación intranasal contra la influenza; esta vacuna solo se replica a bajas temperaturas, de tal forma que no infecta el tracto respiratorio inferior y conservan la capacidad inducir inmunidad local.

Aunque ya tenemos la vacuna oral contra polio se siguen buscando otras alternativas como el uso de vectores virales o bacterianos que resistan el pH del estómago y puedan presentar el antígeno en el intestino para la inducción de una respuesta inmune protectora. Otra posibilidad es hacer que los antígenos virales sean expresados en alimentos y que puedan ser 'disfrutados' por el individuo vacunado. En este campo el virus del mosaico de los guisantes ha sido modificado para que exprese antígenos del virus de la fiebre aftosa en la planta de los guisantes negros.

Con este sistema se obtienen 200 dosis de vacuna, a partir de una sola hoja, contra la fiebre aftosa. También se está trabajando en la expresión del antígeno de superficie de la hepatitis B en lechugas y tomates.

Actualmente se están buscando otras alternativas a la inoculación transdérmica, como el uso del biojector. Este sistema consiste en una pistola neumática que por alta presión dispara los antígenos acoplados a pequeñísimas agujas de oro, que penetran la piel y son captados por células presentadoras. Otra opción son los parches transdérmicos que liberan el antígeno de manera constante por periodos prolongados. Todos estos nuevos acercamientos tienen por objeto no solo la accesibilidad y la comodidad del vacunado, sino también preservar la integridad de las células presentadoras de antígeno, de tal forma que se obtenga una respuesta inmune protectora de larga duración.

A continuación se presentan algunas de las ventajas y desventajas de los diferentes tipos de vacunas:

Vacunas Atenuadas	
Ventajas	Desventajas
Mimetizan la infección natural	Posible reversión a la virulencia
Alta inmunogenicidad	Lento avance para su desarrollo
Protección de larga duración	Inseguras en inmunocomprometidos
Inmunidad de rebaño (poblacional)	Muy sensibles a los cambios de temperatura
Inmunidad humoral y CTL	Interfieren con la aplicación de otras vacunas
	Riesgo de transmisión o inducción de otras enfermedades
Vacunas Inactivadas	
Ventajas	Desventajas
No infecciosas	No se replican en el tejido blanco
"Idénticas" al agente infeccioso	La inactivación puede destruir epítopes
Se desarrollan rápidamente	Requieren refuerzos
Seguras en inmunocomprometidos	Se pueden inducir efectos secundarios (hipersensibilidad o reacciones alérgicas a los componentes).
	Inmunidad de corta duración.
Vacunas a base de subunidades	
Ventajas	Desventajas
No contacto con el patógeno	Menos inmunogénicas
Químicamente puras	Requieren adyuvantes o liposomas
Carecen de epítopes potenciadores	Requieren varios refuerzos
Carecen de epítopes supresores de la respuesta inmune	No inducen inmunidad mediada por células

Péptidos sintéticos

Ventajas	Desventajas
Epítopes individuales	Requieren un transportador y un adyuvante
No son tóxicos	Se debe sintetizar cada variante
Útiles cuando el virus es no cultivable	Se debe caracterizar (mapear) cada péptido
Revelan epítopes ocultos	Fallos en la conformación del epítope
Pueden inducir respuesta inmune celular y humoral	

Vacunas Quiméricas

Ventajas	Desventajas
Vacunación multivalente	Inmunidad contra el vector
Se conoce en detalle el vector	Interferencia con otras vacunas
Liberación a superficies mucosas	Inestabilidad de los constructos
Bajo costo	Nuevos patógenos

Partículas semejantes a virus

Ventajas	Desventajas
Presentación de epítopes con la conformación nativa	Dificultad para obtenerlos en gran escala
Permite usar agentes que se replican a baja escala	No siempre se genera una buena respuesta de anticuerpos neutralizantes
No son infecciosos	Restricciones estructurales y conformacionales poco entendidas

Presentación antigénica

Para hacer un poco de claridad en sobre la respuesta inmune analicemos brevemente cómo es la presentación antigénica. Cuando se trata de un antígeno no replicativo, éste es fagocitado y procesado por la vía exógena en el interior de las células fagocíticas, las cuales lo presentan a los linfocitos T ayudadores (CD4+) por medio de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) clase II. El tipo de respuesta obtenida por esta vía es principalmente de tipo humoral y de linfocitos T ayudadores (TH) ambos de corta duración. Además, por ser un antígeno no replicativo no induce INF- γ ; y por lo tanto, el patrón de citoquinas será Th2 (IL-4 y IL10 principalmente).

En el caso de un agente infeccioso que puede replicarse en la célula hospedera o en un sistema que permite la expresión de antígenos del agente en la célula, los péptidos son procesados, por la célula infectada, por la vía endógena y luego los epítopes antigénicos son presentados, a los linfocitos T citotóxicos (CD8+), por medio de moléculas CMH clase I. Además, si hay presencia o inducción del INF- γ se induce un patrón de citoquinas Th1 (IL-2, IL-12, TNF- β), lo que refuerza el tipo de respuesta y la hace de larga duración.

Aunque lo deseado sea obtener una respuesta de tipo Th1, en algunos casos la inducción de anticuerpos es suficiente para proteger al individuo; de lo que se deduce que la patogénesis de una infección viral particular puede determinar la estrategia de la inmunoprofilaxis; así, la inmunidad de mucosas (Ig A local) es importante para la protección contra agentes que se replican exclusivamente en las mucosas (rinovirus, influenza, rotavirus); para virus que se diseminan por sangre es importante la producción de anticuerpos séricos (dengue, hepatitis, sarampión); pero en infecciones sistémicas la inmunidad mediada por células juega un papel bastante importante (sarampión, varicela).

¿Para que se vacuna?

La producción de anticuerpos y la activación de células durante la respuesta inmune, inducida por vacunación (inmunización activa), al igual que los anticuerpos suministrados como terapia (inmunización pasiva), pueden evitar o hacer menos graves los síntomas de la enfermedad, al bloquear la llegada o limitar la multiplicación del agente a sus órganos blanco.

La estrategia de prevención por medio de vacunas resulta mucho más barata que el tratamiento de la enfermedad. Si analizamos en detalle el costo de un caso de enfermedad en humanos o en animales de interés zootécnico o de compañía, puede ser muy alto: el diagnóstico, el tratamiento, la hospitalización, la incapacidad; y en animales, también la improductividad entre otros. Aunque las vacunas, en un número muy reducido de casos, pueden inducir daños colaterales, éstas continúan siendo la estrategia con el mejor índice de costo/beneficio. Pero más allá del balance economicista está el impacto sobre el bienestar y la calidad de vida de las personas.

En términos poblacionales, la inmunización detiene la diseminación del agente infeccioso al reducir el número de hospederos susceptibles (inmunidad de rebaño) aunque no toda la población haya sido vacunada. Recordemos que el encuentro entre el agente infeccioso y el hospedero es un evento probabilístico, de tal suerte que si disminuimos el número de individuos susceptibles se disminuye ostensiblemente la probabilidad del encuentro entre el agente infeccioso y el hospedero, es decir se disminuye la probabilidad de brotes.

Los programas de inmunización nacionales e internacionales, han logrado proteger un gran número de personas contra enfermedades virales como la rabia y la hepatitis B. También se han confinado a poblaciones muy pequeñas el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la poliomielitis, además se hizo el logro más grande en la prevención de enfermedades infecciosas, la erradicación de la viruela. Cabe anotar que el éxito en la erradicación de una enfermedad infecciosa no solo se logra con la disponibilidad

de una vacuna efectiva. Los programas de control y erradicación también incluyen, prevención del contacto con individuos enfermos (cuarentena), eliminación o tratamiento de las fuentes de infección y el control de los medios de diseminación. Además entre los factores que influyen sobre el éxito de una vacuna no solo se incluye su composición sino también la logística y las condiciones de administración.

A pesar de que se ha avanzado en la inmunoprevención de muchas de las infecciones virales agudas, todavía queda mucho camino por recorrer en el caso de las infecciones crónicas, aunque las vacunas contra la hepatitis B y el papilomavirus nos anima a usar las nuevas tecnologías para la búsqueda de alternativas en la prevención de las infecciones crónicas (como el VIH para el que se han invertido más de 20 años de recursos, humanos y económicos, sin ningún éxito).

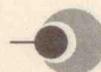
El desarrollo de las vacunas va desde la identificación y descripción de la enfermedad y el agente, seguido del proceso de elaboración de la vacuna, los estudios toxicológicos in vitro y en animales, hasta las pruebas clínicas, de fase I en humanos, (inocuidad en pequeños grupos de personas), de fase II (inocuidad y protección en un grupo de tamaño medio de personas que reúnen las características de la población que debe ser vacunada) y de fase III (un grupo grande de personas de la población afectada, para determinar la eficacia). Todo este proceso puede tomar más de 10 años

Esperamos que con los nuevos desarrollos en las técnicas para el estudio de los virus y su interacción con el hospedero (como los microarreglos y los programas para identificar la estructura tridimensional de tales interacciones) seamos capaces de disminuir el tiempo y el costo en la producción de nuevas vacunas.

Vacunas virales, de uso general, licenciadas hasta la fecha, en humanos,:

Finalmente tratemos de responder, en principio, a tres preguntas muy frecuentes con relación a las vacunaciones: 1. ¿Cuándo vacunar? 2. ¿Cuántas vacunas se pueden aplicar simultáneamente? 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 al primer punto podemos dividir la vida del individuo en varias etapas: la etapa intrauterina, el período de lactancia, el 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 ser humano, sin embargo, esta posibilidad no se ha ensayado.



Virus	Ruta de Admon	Jeneriana	Pasteuriana	Recombinante
Hepatitis A	Intramuscular		X	
Hepatitis B	Intramuscular/Subcutánea			X
Influenza	Intramuscular Intranasal	X	X	
Encefalitis B japonesa	Subcutánea		X	
Sarampion, Paperas, Rubeola (MMR)	Intramuscular	X		
Poliovirus	Oral/ Intramuscular	X	X	
Rabia	Intramuscular		X	
Viruela	Subcutánea	X		
Encefalitis producida por garrapatas	Intramuscular		X	
Varicella-Zoster	Intramuscular	X		
Fiebre Amarilla	Subcutánea	X		
Rotavirus	Oral			
Papilomavirus	Intramuscular	x		

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 la 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 manera 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. Las vacunas contra la tuberculosis, la hepatitis B y la meningitis, en el hombre, son la 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 revierta la virulencia 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 perma-

nementemente 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 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 interferon 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 moduladores que autoregulan 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 reguladora 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 es el embrión o el feto. Los tejidos con una alta tasa 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 de fallas en la dosificación; 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 de control preventivo como la eliminación de vectores, la educación sanitaria en general, la vigilancia epidemiológica y sobre todo es necesaria una voluntad política para lograr el control o la erradicación de alguna enfermedad.

Addendum para la meditación

Doce 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 vacunar 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 tenga 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 mayor de los casos, esos sobrevivientes aumentarían la mano de obra en las fábricas (¡que serían entonces más productivas!).
9. O aumentaría la mano de «fuerza» en los ejércitos legales y clandestinos (¡que devendrían más numerosos y atroces!).
10. ¿Está la vacunación favoreciendo, inequitativamente, a grupos económicos, raciales, religiosos o políticos?
11. Dentro del modelo económico actual, ¿quien tiene la responsabilidad de financiar el desarrollo de nuevas vacunas?
12. ¿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?

Bibliografía

- Jeffrey B. DNA Vaccines Promising: A New Approach to Inducing Protective Immunity. *Annual Review of Immunology*. 15: 476-479. 1997
- Engelhard V. How Cells Process Antigens. *American Cientific*. Pag: 44-51. 1994.
- Lechevalier H. *Three Centuries of Microbiology*. Dover Publications, Inc. New York. 1974.
- Mor G. et al. Do DNA Vaccines Induce Autoimmune disease?. *Human Gene Therapy*. 8: 203-300. 1997.
- Hartikka J. Et al. An Improved Plasmid DNA Expression Vector for Direct Injection Into Skeletal Muscle. *Human Gene Therapy*. 7: 1205-1217. 1996.
- Murray P.R, Kobayashi G.S, Pfaller M.A, Rosenthal K.S. *Microbiología Médica*. Ed 2. Harcourt Brace. 1997.
- Bredenbeek PJ, Molenkamp R, Spaan et al. A recombinant Yellow Fever 17D vaccine expressing Lassa virus glycoproteins. *Virology*. 20;345(2):299-304. 2006.
- Lukashevich IS, Patterson J, Carrion R, et al. A live attenuated vaccine for Lassa fever made by reassortment of Lassa and Mopeia viruses. *J Virol*. 79(22):13934-42. 2005.
- Margaret A Liu. Vaccines in the 21st century. *BMJ*. 13: 1- 4. 1999.
- Djavani M, Yin C, Lukashevich IS et al. Mucosal immunization with Salmonella typhimurium expressing Lassa virus nucleocapsid protein cross-protects mice from lethal challenge with lymphocytic choriomeningitis virus. *J Hum Virol*. 4(2):103-8. 2001.