

¿Por qué nos vacunamos?

Belén de Andrés Muguruza | María Luisa Gaspar Alonso-Vega
Pilar Lauzurica Gómez | Daniel López Rodríguez





BELÉN DE ANDRÉS MUGURUZA

Bióloga por la Universidad Autónoma de Madrid. Realizó su tesis doctoral en la Fundación Jiménez Díaz y una estancia posdoctoral en la Universidad de Iowa (Estados Unidos). Desde 1998 se encuentra en el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) desarrollando proyectos relacionados con la respuesta de los linfocitos B mediada por anticuerpos y respuestas Fc-dependientes durante la etapa neonatal. Es profesora del Máster de Microbiología Aplicada a la Salud Pública e Investigación en Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Alcalá de Henares.

MARÍA LUISA GASPAS ALONSO-VEGA

Después de su especialización en Inmunología como médico residente en el Hospital Puerta de Hierro y una estancia posdoctoral en el Instituto Pasteur de París, lleva más de 30 años en el Centro Nacional de Microbiología del ISCIII, estudiando diferentes aspectos de la respuesta inmunitaria humoral y sobre la función de las diferentes subpoblaciones de linfocitos B a lo largo de la vida. Es profesora del Máster de Microbiología Aplicada a la Salud Pública e Investigación en Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Alcalá de Henares.

PILAR LAUZURICA GÓMEZ

Es desde 2006 investigadora científica del ISCIII. Anteriormente se doctoró por la Universidad Autónoma de Madrid e investigó cuatro años en la Universidad y Centro Médico de Duke (Estados Unidos) y fue nueve años profesora titular de Inmunología en la Universidad de Barcelona (ahora en excedencia). Su interés científico radica en el estudio del sistema inmune y desde 2006 en la potenciación de la respuesta inmune a vacunas, principalmente mediante el uso del virus *vaccinia*. Es profesora del Máster de Microbiología Aplicada a la Salud Pública e Investigación en Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Alcalá de Henares.

DANIEL LÓPEZ RODRÍGUEZ

Es un investigador del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII, experto en inmunoproteómica aplicada a la caracterización de respuestas inmunes celulares frente a diferentes virus (entre los que cabe destacar el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus respiratorio sincitial humano). El objetivo final de estos estudios consiste en diseñar vacunas potenciadoras de inmunidad frente a diferentes patógenos. Es profesor del Máster de Microbiología Aplicada a la Salud Pública e Investigación en Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Alcalá de Henares.

Belén de Andrés Muguruza,
María Luisa Gaspar Alonso-Vega,
Pilar Lauzurica Gómez y Daniel López Rodríguez

¿Por qué nos vacunamos?



MÁS QUE SALUD

COLECCIÓN EDITADA CONJUNTAMENTE CON EL INSTITUTO DE SALUD

CARLOS III



DISEÑO DE COLECCIÓN: ESTUDIO PÉREZ-ENCISO

© BELÉN DE ANDRÉS MUGURUZA, MARÍA LUISA GASPAR
ALONSO-VEGA, PILAR LAUZURICA GÓMEZ
Y DANIEL LÓPEZ RODRÍGUEZ, 2017

© INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, 2017
MONFORTE DE LEMOS, 5
28029 MADRID
TEL. 91 822 20 00
WWW.ISCIII.ES

© LOS LIBROS DE LA CATARATA, 2017
FUENCARRAL, 70
28004 MADRID
TEL. 91 532 20 77
FAX. 91 532 43 34
WWW.CATARATA.ORG

¿POR QUÉ NOS VACUNAMOS?

ISBN (CATARATA): 978-84-9097-325-7

DEPÓSITO LEGAL: M-15.244-2017

IBIC: PDZ/VF

NIPO: 062170122

ESTE LIBRO HA SIDO EDITADO PARA SER DISTRIBUIDO. LA INTENCIÓN DE LOS EDITORES ES QUE SEA UTILIZADO LO MÁS AMPLIAMENTE POSIBLE, QUE SEAN ADQUIRIDOS ORIGINALES PARA PERMITIR LA EDICIÓN DE OTROS NUEVOS Y QUE, DE REPRODUCIR PARTES, SE HAGA CONSTAR EL TÍTULO Y LA AUTORÍA.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. LA EPOPEYA DE LA VIRUELA COMO EJEMPLO DEL ÉXITO DE LAS VACUNAS 7

CAPÍTULO 2. EL SISTEMA DE DEFENSA DE NUESTRO CUERPO 17

CAPÍTULO 3. LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A LA INFECCIÓN POR PATÓGENOS 28

CAPÍTULO 4. TIPOS DE VACUNAS 38

CAPÍTULO 5. NUEVAS TECNOLOGÍAS EN EL DESARROLLO O MEJORA DE VACUNAS 49

CAPÍTULO 6. VACUNACIÓN A LO LARGO DE LA VIDA: DE LA INFANCIA A LA VEJEZ 58

CAPÍTULO 7. VACUNAS RECOMENDADAS EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA 67

**CAPÍTULO 8. SEGURIDAD DE LAS VACUNAS. MITOS Y ERRORES
SOBRE VACUNACIÓN 77**

CAPÍTULO 9. ¿POR QUÉ ES NECESARIO SEGUIR VACUNANDO? 85

CAPÍTULO 10. CUÁNTO NOS AHORRAMOS AL VACUNARNOS 91

**CAPÍTULO 11. EFECTOS BENEFICIOSOS AÑADIDOS
DE LAS VACUNAS: EL CASO DEL SARAMPIÓN 95**

**CAPÍTULO 12. LAS VACUNAS NOS PROTEGEN A TODOS,
INCLUSO A LOS NO VACUNADOS 99**

**CAPÍTULO 13. ENFERMEDADES PARA LAS QUE SE NECESITAN
CON URGENCIA PLANES GLOBALES DE VACUNACIÓN 107**

**CAPÍTULO 14. NUEVAS VACUNAS SOSTENIBLES
PARA LOS PAÍSES EN DESARROLLO 119**

GLOSARIO 123

BIBLIOGRAFÍA 125

LA EPOPEYA DE LA VIRUELA COMO EJEMPLO DEL ÉXITO DE LAS VACUNAS

Entre las múltiples enfermedades contagiosas que han afectado a la humanidad a lo largo de la historia, la viruela es probablemente una de las que ha tenido un mayor y más continuo impacto sobre la población humana. Desde su aparición, muy probablemente en los primeros asentamientos agrícolas del Neolítico, el virus de la viruela ha sido responsable de cientos de millones de muertes y ha alterado en diferentes momentos el curso de la historia, contribuyendo incluso a la caída de diversas civilizaciones, como la azteca y la inca.

La viruela era una enfermedad vírica cuyos primeros síntomas eran fiebre alta, malestar y dolor generalizado por todo el cuerpo. Varios días después aparecían pequeñas manchas rojas en lengua y boca que se convertían posteriormente en llagas. Cuando estas llagas comenzaban a romperse surgía una erupción cutánea, primero en la cara y después en brazos y piernas, que generalmente acababa extendiéndose a todo el cuerpo en pocas horas. Las erupciones se convertían en abultamientos llenos de un líquido espeso y opaco sobre los que se formaban

posteriormente costras. Estas llamativas pústulas diseminadas por todo el cuerpo del enfermo eran la característica más visible de la enfermedad, de tal manera que si el paciente llegaba a sobrevivir, quedaba cubierto de por vida de llamativos abultamientos y cicatrices que le desfiguraban completamente la cara y el cuerpo. Tradicionalmente los supervivientes eran, por ello, denominados como “picados de viruela”. Además, la experiencia demostraba que los individuos que presentaban estas características secuelas de la enfermedad estaban protegidos —eran inmunes— de por vida frente a nuevos brotes de viruela, lo que permitió inferir, ya desde entonces, que existía algún tipo de sustancia en las pústulas que podía ser curativa.

FIGURA 1

ENFERMO DE VIRUELA,
BANGLADESH, 1975



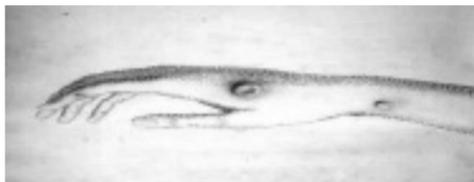
FUENTE: CENTRO DE CONTROL DE
ENFERMEADES, ATLANTA, ESTADOS UNIDOS.

De hecho, los primeros esfuerzos para controlar esta enfermedad se hicieron mediante la inoculación de pus, bien de llagas, bien de costras de las cicatrices, intentos que han sido históricamente documentados desde la antigüedad en varias culturas orientales. Así, un desconocido pero brillante protocientífico

inventó la técnica de la *variación*, consistente en frotar las pústulas que empezaban a secarse de pacientes que se estaban recuperando de la enfermedad, para así obtener escamas. Estas eran posteriormente depositadas sobre la persona a la que se quería proteger —el individuo sano—, bien aplicándolas sobre una incisión realizada previamente en el brazo o la pierna, o bien insuflando restos pulverizados en la nariz. Otra modalidad de variación consistía en cubrir al sujeto sano con ropa o mantas que se encontraran impregnadas de restos de pústulas de enfermos de viruela.

FIGURA 2

MANO DE UNA ORDEÑADORA DE VACAS PINTADA
POR EDWARD JENNER, 1798



FUENTE: LICENCIA CREATIVE COMMONS CON ATRIBUCIÓN.

La variación fue una medida preventiva relativamente eficaz contra la viruela, por lo que a lo largo de los siglos su uso fue extendiéndose lenta pero constantemente a través de las rutas comerciales desde China, primero al sureste asiático y a la India, después al Imperio otomano, y desde allí posteriormente a los reinos centroafricanos y a Europa, desde donde se diseminó su práctica por las diversas colonias que poseían las potencias europeas en todo el mundo. Sin embargo y por desgracia, la administración de restos infecciosos de viruela a personas sanas producía con cierta frecuencia la muerte de alguna de ellas debido a la propia infección y, lo que era peor, podía llegar a ser un agente propagador de la enfermedad entre la población que no había estado expuesta previamente a la viruela, de tal manera que a veces la variación sobre unas

pocas personas acababa produciendo un nuevo brote infeccioso, con resultados desastrosos para la comunidad.

FIGURA 3

EDWARD JENNER. PINTURA
DE JOHN RAPHAEL SMITH (1752-1812)



FUENTE: LICENCIA *CREATIVE COMMONS*
CON ATRIBUCIÓN.

Por otro lado, en diversas zonas rurales de varios países europeos en donde abundaba el ganado vacuno, era parte del saber popular que las personas (generalmente mujeres) que ordeñaban vacas parecían ser inmunes a la viruela, por lo que muchas veces eran las únicas personas adultas de los pueblos que no presentaban las características y tan llamativas cicatrices de la viruela. Este es el origen de la expresión inglesa *"as smooth as a milk maid's skin"* ("suave como la piel de una ordeñadora [de vacas]") para indicar una piel excepcionalmente suave, tersa y sin marcas. Además estas personas también solían presentar en algún momento de su vida en manos o antebrazos una o varias pústulas similares a las de la viruela, pero mucho más pequeñas y que dejaban menos marcas de cicatrización. Estos hechos no pasaron desapercibidos, de tal manera que algunas mentes inquietas, con o sin formación médica, de

diversas zonas rurales de Inglaterra, Alemania y Holanda establecieron una relación entre esas pequeñas pústulas de las ordeñadoras y la protección contra la viruela.

Durante el siglo XVIII en diversos lugares de Europa se empezó a inocular a voluntarios el líquido extraído de pústulas de las manos de ordeñadoras de vacas. En la mayoría de los casos estos conocimientos se mantuvieron dentro del ámbito local. Entre los médicos rurales que realizaban esta práctica, el doctor Edward Jenner fue el primero en dictaminar que el nuevo método, al que denominó vacunación (por provenir de las vacas), representaba la forma más segura de luchar contra la viruela, ya que, a diferencia de sus coetáneos, realizó toda una serie de rigurosos experimentos que demostraron inequívocamente en 1796 que la vacunación protegía frente a la viruela. Tal fue la contundencia de su demostración y tan infatigable su espíritu divulgador de la nueva terapia, tanto dentro del estamento médico como en toda la sociedad, que en pocos años ya se vacunaba de manera generalizada en prácticamente todos los países de Europa.

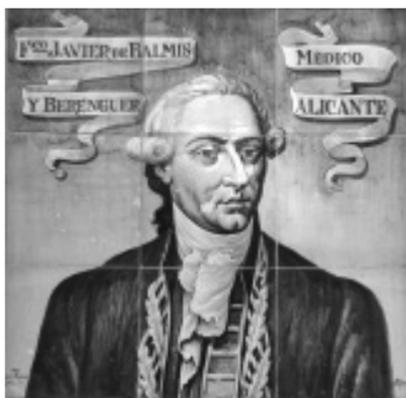
Por ello, Jenner fue justamente considerado el verdadero artífice de la vacunación y rápidamente gozó de un gran prestigio en toda Europa. Tanto es así que, en plena contienda entre Inglaterra y Francia, Jenner envió una carta a Napoleón solicitando la liberación de algunos prisioneros de guerra ingleses. El emperador, que había sido uno de los primeros mandatarios europeos en ordenar vacunar a sus tropas, accedió inmediatamente a la petición puesto que "no podía negarle nada a uno de los mayores benefactores de la humanidad".

En la lucha mundial contra la viruela, además de Edward Jenner, merecen una especial mención otros dos grandes personajes de la medicina. El primero de ellos es el alicantino Francisco Javier de Balmis, médico personal de Carlos IV de España, que persuadió al monarca para enviar a las extensas colonias de la Corona española una expedición que llevara a

todos sus súbditos la recién inventada “vacuna” contra la viruela. Esta fue la famosa Real Expedición Filantrópica de la Vacuna de 1803, que él mismo condujo, y que supuso la primera campaña global de vacunación dirigida por el equivalente a las autoridades sanitarias de la época. Para poder mantener la vacuna fresca durante la larga travesía —primero a las islas Canarias, después a Puerto Rico y distintos puertos de las Américas, y desde ahí, tras cruzar México y el océano Pacífico, hasta las lejanas posesiones españolas de Filipinas— Balmis embarcó con él a un grupo de 26 niños de la Casa de Expósitos de La Coruña. Durante la travesía, se fue transfiriendo pus reciente del brazo de un niño vacunado al brazo de otro niño sano, de tal manera que al tocar un puerto siempre había material fresco para comenzar a vacunar a los residentes en tierra.

FIGURA 4

RETRATO DEL MÉDICO FRANCISCO JAVIER BALMIS.
JARDÍN DE LAS CELEBRIDADES,
DIPUTACIÓN DE ALICANTE, ESPAÑA



FUENTE: LICENCIA *CREATIVE COMMONS* CON ATRIBUCIÓN.

La expedición estaba perfectamente organizada como campaña sanitaria, ya que Balmis y el resto de personal médico que le acompañaba se encargaban de enseñar la nueva técnica a médicos locales de las ciudades que visitaba la expedición, para

que estos la extendieran al resto del territorio. Los expedicionarios también fueron repartiendo entre los médicos de las colonias los 2.000 ejemplares de un libro sobre vacunación que llevaron consigo, para que así esta práctica se desarrollara tras la partida de la expedición, pasando de ciudad en ciudad y de pueblo en pueblo hasta llegar a todas las vastas posesiones ultramarinas de España.

Cuando finalmente Balmis llegó a Manila y realizó la vacunación por las diferentes islas del archipiélago filipino, su misión oficial había terminado. Sin embargo, tras informarse de que en la colonia portuguesa de Macao, situada en la costa de China, no se conocía todavía la vacunación, en lugar de volver a España desandando el camino de ida por la ruta segura para las naves españolas del Pacífico consiguiendo convencer a las autoridades de Filipinas para que le permitieran llevar la vacunación al mencionado enclave portugués. Desde allí viajó además a Cantón para enseñar a los médicos chinos de la dinastía Qing el nuevo avance médico. Así, muchos siglos después de que la variolación hubiera comenzado su andadura en China (y tras un larguísimo camino hacia Occidente a través de todo el globo), un remedio más seguro y potente contra la viruela había acabado volviendo a China transformado en uno de los mayores avances médicos de la humanidad.

En su posterior viaje de vuelta a España, primero por el Índico y luego por el Atlántico Sur, la expedición Balmis tocó tierra en la pequeña isla de Santa Elena, que años después se haría famosa por ser el lugar del exilio definitivo de Napoleón tras su derrota en Waterloo. Aunque la isla era colonia británica, Balmis se enteró de que la guarnición militar inglesa no estaba vacunada contra la viruela, por lo que persuadió al gobernador para que accediera a vacunar a todos los habitantes con el procedimiento que Jenner había inventado casi 10 años antes en la metrópoli. Dada la extraordinaria labor realizada, Balmis obtuvo el reconocimiento hasta del propio Jenner, que

declaró con respecto a su expedición: “No puedo imaginar que en los anales de la Historia se proporcione un ejemplo de filantropía más noble y más amplio que este”.

Sin embargo, y tras más de 150 años de esfuerzos de vacunación por parte de muchos estados, al finalizar la Segunda Guerra Mundial cerca de dos millones de personas seguían muriendo todavía de viruela cada año en el mundo, principalmente en los países menos avanzados y en los lugares más remotos.

FIGURA 5

FOTOGRAFÍA CONMEMORATIVA
DE LA ERRADICACIÓN DE LA VIRUELA:
VÍKTOR ZHDÁNOV DEFENDIENDO
SU PROPUESTA EN LA OMS



FUENTE: LICENCIA *CREATIVE COMMONS*
CON ATRIBUCIÓN.

Nuestro tercer protagonista, el virólogo soviético Víktor Zhdánov, a la sazón viceministro de Sanidad de la Unión Soviética, entendió que los esfuerzos individuales de los diferentes

países no podrían nunca eliminar tan peligroso virus, por lo que en 1958 presentó ante la Organización Mundial de la Salud (OMS) una propuesta de erradicación global. El problema que se presentaba era cómo financiar dicha iniciativa, ya que muchos países desarrollados no veían necesario invertir dinero para salvar la vida de extranjeros que vivían en otros continentes. La tramitación del proyecto languidecía, así que Zhdánov viajó a la sede de la OMS en Ginebra y ante la Asamblea General informó de que, en caso de que no se acordara una campaña global, la Unión Soviética había destinado ya 25 millones de dólares de la época para comenzar la vacunación masiva en el Tercer Mundo. Esta declaración, dentro del contexto geoestratégico de la guerra fría, convenció a algunos países occidentales de no dejar en manos únicamente de la Unión Soviética una iniciativa tan beneficiosa y propagandística, por lo que, en una ajustada votación y con tan solo dos votos de diferencia, en 1959 quedó aprobada la resolución para iniciar un programa de vacunación de la viruela a nivel mundial.

Esta iniciativa llevó a miles de profesionales sanitarios a los rincones más alejados del planeta para vacunar casi a la práctica totalidad de la población, en una titánica tarea que, tras casi dos décadas de increíbles esfuerzos coordinados en todo el mundo, llevó a que en 1977 se comunicara el último caso de viruela. Dos años después, en 1979, la OMS declaró oficialmente erradicada esta temible enfermedad, de tal manera que las actuales generaciones se encuentran libres de este peligroso y mortal virus. A partir de entonces se consideró innecesario mantener el programa de vacunación, ya que como el ser humano era su único hospedador el virus de la viruela se había extinguido definitivamente de la naturaleza cuando dejó de tener posibilidad de infectar a ninguna persona.

Erradicada la enfermedad, las muestras de viruela existentes en diferentes centros de investigación de todo el mundo fueron destruidas o transferidas a los dos laboratorios de

referencia designados por la OMS: el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos y el Centro Estatal de Investigación de Virología y Biotecnología de la Unión Soviética, centro que a partir del año 1990 pasó a ser controlado por Rusia. Posteriormente, la OMS ha recomendado en diversas ocasiones que esas últimas muestras de virus de la viruela sean destruidas, pero tanto Rusia como los Estados Unidos siguen manteniendo en la actualidad ejemplares de este virus. El virus de la vacuna sigue almacenado y utilizándose en varios laboratorios en el mundo para desarrollo de nuevas estrategias de vacunación frente a otros patógenos.

TABLA 1
CRONOLOGÍA DE LA ERRADICACIÓN DE LA VIRUELA

FECHA	HECHO	LUGAR
Siglo X	Probable invención de la variolación	China, India
1549	Primer documento escrito sobre variolación	China
1650	Variolación en Constantinopla	Imperio otomano
1721	Variolación en Inglaterra y colonias norteamericanas	Inglaterra, Estados Unidos
Finales siglo XVIII	Primeros intentos de vacunación	Inglaterra, Alemania, Holanda
1796	Jenner realiza sus experimentos sobre vacunación	Inglaterra
1803-1806	Balmis y la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna	España, Hispanoamérica, Filipinas, Macao, China e isla de Santa Elena
1959	Propuesta Zhdánov a la OMS para la erradicación de la viruela	Unión Soviética, Suiza
1977	Último caso de viruela	Somalia
1979	La OMS declara oficialmente erradicada la viruela	Suiza

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

Desde el momento del nacimiento, y a lo largo de nuestra vida, entramos en contacto con agentes infecciosos y otros elementos ambientales con los que interactuamos a través de nuestra piel y mucosas. Por ello, para mantener nuestra salud, contamos con mecanismos de reconocimiento y defensa que permiten identificar y eliminar a estos potenciales "agresores" (microorganismos patógenos, parásitos). Estos mecanismos componen el llamado sistema inmunitario (SI) que nos permite sobrevivir ante las infecciones cuando nos enfrentamos a ellas por primera vez, y que además es capaz de recordar cada una de ellas, de forma que si vuelve a repetirse un ataque por el mismo patógeno lo reconocemos mejor y más rápido. Es decir, la respuesta inmune (RI) tiene *memoria* y confiere *inmunidad*. Este es un sistema de defensa muy eficaz y tiene también la función de eliminar otras situaciones de peligro, como células cancerosas.

La respuesta del SI es compleja: ocurre en diferentes fases temporales y es mediada por distintas células y componentes especializados en llevar a cabo funciones diferentes, y todo ello

tiene lugar en localizaciones anatómicas particulares. Las células del SI, denominadas leucocitos (o células blancas), están en constante movimiento y renovación. Existen dos tipos principales de leucocitos: las células mieloides y las células linfoides, y dentro de ellas, a su vez, hay varios tipos celulares con diferentes características y funciones. Los leucocitos son células sanguíneas que se producen durante toda la vida en órganos linfoides "primarios" (médula ósea y timo) y de ahí viajan por la sangre y se alojan en localizaciones linfoides secundarias, como el bazo, los ganglios y otras estructuras, como la dermis de la piel y las mucosas del tubo digestivo, del tracto respiratorio y vaginal. Estos últimos son los lugares de contacto con los patógenos. Se trata de barreras físicas para evitar la entrada de patógenos, pero si estos las superan, los patógenos se encuentran allí con los leucocitos, que pueden identificar y eliminar a los invasores muy rápidamente. Una vez producido este encuentro se desencadena una respuesta en dos fases, cuyas características se resumen en la tabla 2 y en la figura 6.

TABLA 2

DIFERENCIAS ENTRE LA PRIMERA FASE DE LA RESPUESTA INMUNE INNATA Y LA SEGUNDA FASE DE LA RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA

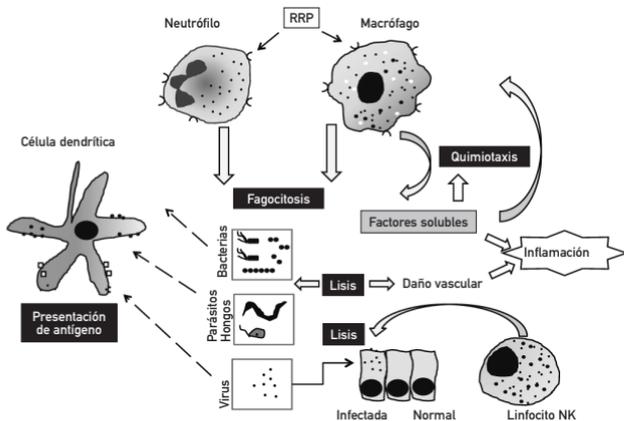
RESPUESTA INMUNE	INNATA	ADAPTATIVA
Tiempo de acción	Rápida	Lenta
Duración	Corta	Larga
Memoria	No	Sí
Especificidad	Baja	Alta
Reconoce	Patrones moleculares conservados	Estructuras del patógeno: antígenos y péptidos
Receptores	Inespecíficos de reconocimiento de patógenos: PRR	Específicos: BCR y TCR
Diversidad de respuesta	Baja	Alta
Elementos celulares	Barreras epiteliales y mucosas y células fagocíticas y dendríticas	Linfocitos T y B
Proteínas	Complemento, quimioquinas	Anticuerpos, interleuquinas

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

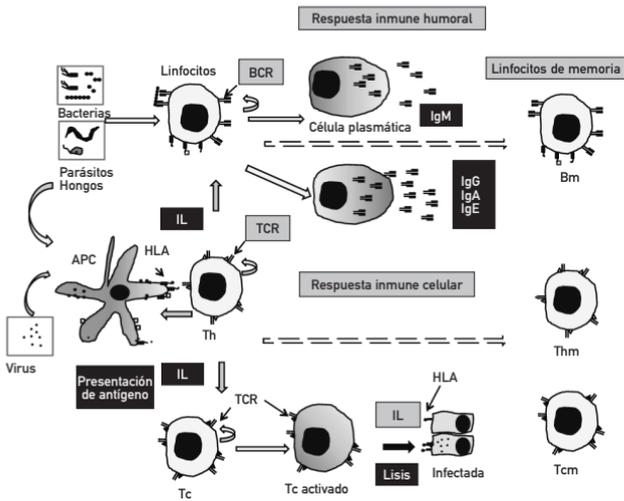
FIGURA 6

ESQUEMA REPRESENTANDO LOS COMPONENTES Y MECANISMOS DE ACTIVACIÓN Y RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNE

A) Primera fase: inmunidad innata



B) Segunda fase: inmunidad adaptativa



RRP: RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATÓGENOS; BCR Y TCR: RECEPTORES ESPECÍFICOS DE LINFOCITOS B Y DE LINFOCITOS T; HLA: ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS; APC: CÉLULA PRESENTADORA DE ANTÍGENO; TH Y TC: LINFOCITO T COOPERADOR Y CITOTÓXICO; BM, THM Y TCM: LINFOCITOS B, TH Y TC DE MEMORIA.

PRIMERA FASE DE LA RESPUESTA INMUNE: EL SISTEMA INMUNE INNATO

De forma muy resumida, cuando un agente extraño penetra en el organismo a través de la piel y las mucosas, los leucocitos intentan controlarlo localmente para eliminarlo, bien "comiéndoselo" (introduciéndolo en el interior celular) mediante un mecanismo llamado *fagocitosis*, o bien rompiendo la membrana del patógeno ("lisis") mediante sustancias tóxicas capaces de destruir células ("sustancias citolíticas"). Los leucocitos que participan en esta primera fase de respuesta son las células mieloides: los monocitos y macrófagos, los granulocitos o polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y las células dendríticas. Estas células mieloides actúan de manera rápida durante los 2-3 primeros días de infección, y proporcionan tiempo para que se activen otros mecanismos de defensa dirigidos más específicamente al patógeno responsable de esa infección.

Además, en la RI innata (figura 6 A) intervienen otras células mieloides especiales que conectan esta primera fase de respuesta con la segunda. Son las llamadas "células dendríticas", especializadas en captar moléculas externas (antígenos) para hacerlos "visibles" a células del SI adaptativo. Así, fragmentos de los patógenos son captados por células dendríticas y macrófagos que los procesan en su citoplasma y los expresan en su superficie junto con moléculas propias, por lo que se llaman "células presentadoras de antígeno" profesionales. Estas células viajan desde el punto de entrada del patógeno a los ganglios cercanos (llamados "de drenaje"), donde se encuentran con otras células del SI. Además, otras células de la sangre de tipo linfóide, los linfocitos NK (*Natural Killer*), también participan de la reacción innata y se encargan de eliminar células infectadas y también células "alteradas" por otros mecanismos (como las células cancerosas) mediante la liberación de sustancias con actividad tóxica directa.

Pero ¿cómo identifican las células mieloides a los microorganismos potencialmente perjudiciales? Los patógenos presentan algunas características estructurales que permiten su identificación como agresores. Se trata de estructuras conservadas, como moléculas de la pared bacteriana, sus toxinas, componentes de sus membranas u otros elementos estructurales (como flagelos) y fragmentos de ácidos nucleicos (ADN y ARN). Las células del SI innato tienen moléculas (receptores) que reconocen estas estructuras conservadas, los llamados "Receptores de Reconocimiento de Patógenos" (RRP, entre los que están los llamados TLR). Estos receptores no varían entre las distintas células que los expresan. Así, la unión al receptor activa la eliminación del patógeno en cuestión.

En el transcurso de las reacciones de inmunidad innata se liberan sustancias tóxicas que eliminan a los patógenos y otras sustancias que evitan la dispersión de los mismos y atraen a otras células para luchar contra ellos. Este conjunto de reacciones se denomina "*inflamación*" y es consecuencia de una primera reacción inmunológica que implica la participación de células inmunes de respuesta rápida y de determinados mediadores solubles. Todo ello ocasiona alteraciones en la pared de los vasos sanguíneos cercanos y entrada de componentes de la sangre al medio intercelular (extravasación), produciendo un edema inflamatorio con sus características de dolor, calor, rubor y tumefacción, que es beneficioso para el organismo.

Además de las sustancias liberadas por las células mieloides, existen otras sustancias del suero sanguíneo (mediadores solubles) que contribuyen a la RI innata: son los llamados "factores de la cascada" del complemento, que son capaces de producir "agujeros" directamente en la membrana de los microorganismos desencadenantes de su activación, y muchas otras sustancias secretadas por las células del SI innato o los epitelios de las barreras tisulares. Todos estos factores actúan, además,

promoviendo vasodilatación y extravasación, y enviando mensajes de alarma a otras células del SI para atraerlas al foco de la infección (quimiotaxis), lo que contribuye al proceso de inflamación. Algunas de estas células se movilizan hacia los ganglios locales de drenaje próximos, donde da comienzo la segunda fase de la RI. De esta forma, ante una infección, con frecuencia los ganglios cercanos al punto de entrada del patógeno se inflaman, ocasionando las llamadas "adenopatías", y la secreción de mediadores solubles es la responsable de la producción de la fiebre. La inmunidad innata es muy importante a la hora de mantener nuestras defensas: los niños inmunodeficientes que carecen de algún componente de la respuesta presentan gran número de infecciones con elevada mortalidad.

SEGUNDA FASE DE LA RESPUESTA INMUNE: EL SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO

La segunda fase de la respuesta (figura 6 B) tiene lugar a partir de los dos o tres primeros días y dura de dos a tres semanas. Se realiza en los ganglios linfáticos y el bazo, iniciándose, como hemos indicado, con las células dendríticas que presentan partes del patógeno e intervienen otros leucocitos llamados linfocitos.

Los linfocitos son leucocitos que expresan en su membrana celular moléculas receptoras capaces de reconocer y unirse de forma muy precisa a moléculas (antígenos) de los agentes infecciosos que nos hayan invadido. En nuestro cuerpo se producen muchos linfocitos distintos que se agrupan en dos grandes tipos: los linfocitos B, responsables de la llamada "inmunidad humoral", y los linfocitos T, responsables de la llamada "inmunidad celular". Es de destacar que en nuestro organismo hay en cada momento unos 10^{12} linfocitos distintos que nos permiten estar preparados

para reconocer un número muy grande de antígenos derivados de los patógenos.

Las porciones de antígenos que son reconocidas por los linfocitos B y T se denominan "epítomos" (para los linfocitos B) y "péptidos antigénicos" (para los linfocitos T), y los receptores presentes en los linfocitos que los reconocen son los receptores específicos de linfocitos B y de linfocitos T (BCR y el TCR, respectivamente, de las siglas inglesas *B Cell Receptor* y *T Cell Receptor*). Los linfocitos se producen constantemente en la médula ósea y en el timo mediante un proceso secuencial en el que, a través de etapas sucesivas de células inmaduras, se obtienen linfocitos B o T maduros con un BCR o TCR completo en la membrana. Los mecanismos moleculares que controlan la producción de linfocitos son muy complejos, e incluyen procesos genéticos y bioquímicos. Así se obtiene finalmente una única molécula (de cada cadena) compuesta por distintos dominios: uno variable (que es al que se unen los epítomos o péptidos antigénicos) y otro constante, encargado de transmitir señales al interior de la célula y de ejecutar funciones. Durante la etapa de producción de linfocitos se incluyen pasos para la eliminación de las células que reconozcan antígenos propios —los que tenemos en nuestro organismo— en un proceso de selección negativa, de manera que los linfocitos maduros que salgan de la médula ósea o del timo no reaccionen frente a las células sanas del individuo para evitar fenómenos de agresión frente a componentes propios (autoinmunidad). Finalmente, los linfocitos B y T salen a patrullar en la sangre y a colonizar otros tejidos secundarios y puntos de acceso de patógenos.

Los receptores específicos de antígeno, BCR y TCR, de los linfocitos están compuestos por diferentes tipos de cadenas de proteínas. En el caso de los linfocitos T, el TCR se compone de dos cadenas de proteínas. Cada linfocito T solo expresa un tipo de TCR anclado en la membrana celular, y reconocen péptidos antigénicos que se encuentran en la superficie de otras células.

Es decir, los linfocitos T reconocen moléculas extrañas o alteradas expresadas por células propias, pero no lo hacen si se encuentran en forma libre (soluble). Por tanto, los linfocitos T necesitan diferenciar la superficie de aquellas células que están infectadas de las que son sanas, de modo que puedan destruir a las primeras y no atacar a las segundas. Para ello utilizan un sistema de etiquetas de identificación del tipo "código de barras": todas nuestras células tienen seis "marcadores" que son proteínas denominadas HLA, que se agrupan en dos tipos: clase I y clase II. Estas proteínas son capaces de unir péptidos derivados de las proteínas que se procesan dentro de la célula. Si la célula está infectada, estos péptidos procederán del patógeno, de manera que se alterará la etiqueta de identificación celular.

Los linfocitos T patrullan constantemente comprobando estas etiquetas/código de barras en las diferentes células: si la etiqueta es normal, la célula no es atacada, pero si está alterada por la presencia de un péptido extraño el linfocito T se activa y ataca a la célula para destruirla. Las proteínas de HLA pueden ser muy diferentes entre distintos individuos. Ello permite que, aunque el SI de un individuo particular no pueda identificar la infinidad de todos los patógenos existentes, siempre existirán algunas personas cuyos SI puedan reconocer y por tanto eliminar a un patógeno determinado y estas personas sobrevivirán. Esto, que es una ventaja para la especie, sin embargo supone un problema en el caso de trasplantes de órganos, ya que es difícil encontrar donantes con "códigos de barras" (HLA) idénticos al individuo receptor para así evitar el ataque (rechazo) de los linfocitos del SI a los órganos trasplantados.

En los órganos periféricos, los linfocitos T se activan cuando su TCR reconoce un código de barras extraño (el péptido extraño del patógeno junto a su HLA "etiqueta") en la superficie de otra célula. Según qué señales reciba de estas células, el linfocito T madura y se especializa en distintos tipos. Si vienen de células infectadas por virus y otros patógenos intracelulares,

recibirá instrucciones para diferenciarse al tipo de linfocito más adecuado para ayudar a eliminar ese patógeno. Se distinguen varios tipos de linfocitos T maduros efectores: los que son capaces de matar y eliminar las células infectadas asociándose a ellas para romper su membrana, los linfocitos T citolíticos (Tc), y los linfocitos T cooperadores (Th), que son capaces de producir moléculas solubles (llamadas citoquinas o interleuquinas) que envían mensajes a otros leucocitos para dirigir su actividad. Hay distintos tipos de linfocitos Th, entre ellos, los que activan a macrófagos para que eliminen más eficientemente patógenos intracelulares, los que actúan sobre linfocitos B para definir que secreten anticuerpos del tipo adecuado frente al patógeno que hay que eliminar y los llamados "reguladores", que son capaces de frenar las respuestas inmunes. En resumen, los linfocitos T cooperadores, tras madurar, utilizan a otras células del SI para ejecutar sus funciones, incrementándolas, cambiándolas o reduciéndolas. Los diferentes tipos de linfocitos T deben mantenerse en las proporciones adecuadas para obtener respuestas inmunes eficientes y autolimitadas, que no dañen al individuo. Por último, a lo largo de todo el proceso, algunos de los linfocitos T activados son capaces de sobrevivir durante muchos años en el organismo, convirtiéndose en linfocitos T "de memoria", que son capaces de actuar muy rápidamente cuando el patógeno que les activó originalmente vuelve a infectar al individuo.

En el caso de los linfocitos B, el BCR se compone de cuatro cadenas proteicas: dos cadenas de mayor tamaño molecular (pesadas) y dos cadenas de menor tamaño molecular (ligeras). Las moléculas que forman el BCR pueden además liberarse de la membrana y secretarse al medio extracelular, que de esta forma se denominan inmunoglobulinas (IgS) o anticuerpos, que son capaces de reconocer antígenos directamente en suspensión y eliminarlos, por lo que son parte fundamental de la "defensa" humoral. Las IgS son proteínas de distintos tipos

cada una con funciones especializadas y diferente distribución en el cuerpo, que se diferencian por la utilización de distintas formas de cadenas pesadas. En el hombre se han identificado nueve tipos de IgS, incluyendo algunos muy importantes en respuestas a infecciones, como la IgM y las IgG e IgA.

A diferencia de lo que ocurre con los linfocitos T, en los órganos linfoides secundarios, los linfocitos B maduros pueden reconocer a sus antígenos específicos directamente a través de su BCR, o junto a señales adicionales por contactos con linfocitos Th, ya que ambos tipos de linfocitos están muy cercanos cuando se desarrolla una RI en localizaciones llamadas "centros germinales". Ya sea directamente o con la colaboración de los linfocitos Th, las células B se activan, proliferan y se diferencian para dar lugar al estadio final de la diferenciación de linfocitos B: las células plasmáticas, que secretan gran cantidad de IgS, y las células B de memoria, ya que tras este proceso algunas de las células B se mantienen durante mucho tiempo en el organismo.

La activación directa de los linfocitos B produce secreción de la inmunoglobulina IgM. En el centro germinal, gracias a la "ayuda" de linfocitos Th, los linfocitos B introducen cambios (mutaciones) en las moléculas de IgS, aumentando la fuerza de su unión (afinidad) por el antígeno, y hacen cambios en las porciones de la región constante (recombinación de cambio de clase o isotipo). De esta forma se producen IgS con la misma región variable, pero diferente región constante. El tipo de IgS que se secretarán depende de las diferentes citoquinas producidas por los linfocitos Th, y sigue una secuencia temporal: en los primeros momentos es de tipo IgM, y posteriormente IgG o IgA.

Como ya hemos dicho, el BCR y las IgS solubles pueden unirse a sus antígenos en suspensión, y en superficies celulares, sin necesidad de reconocer otros componentes propios de las células. Una vez que las IgS se unen al antígeno, favorecen su eliminación por varios mecanismos (activan el complemento,

favorecen la fagocitosis, etc.) dependiendo del isotipo de cada inmunoglobulina. Los anticuerpos son muy eficientes en la eliminación de patógenos extracelulares, o en la fase de diseminación extracelular de los intracelulares (por ejemplo, en el caso de virus).

CONCLUSIONES

Tras el encuentro con un agresor externo se produce una respuesta inicial local (primera fase de la RI) que utiliza formas de actuación similares frente a diferentes agresores, que es seguida por una segunda fase específica para cada grupo de agente infeccioso, que tiene lugar en los ganglios cercanos al punto de entrada (ganglios de drenaje) y en el bazo. Esta segunda fase de la respuesta se desarrolla a partir de los dos o tres primeros días y dura entre dos a tres semanas. En ella se utilizan componentes que reconocen fundamentalmente al agente causante de esa agresión, al que finalmente eliminan. En esta fase se producen células de memoria, con capacidad de "recordar" que ya han sido expuestas a ese estímulo, de forma que si lo vuelven a encontrar son capaces de eliminarlo de forma más rápida y eficaz. Como consecuencia de la RI se producen linfocitos T efectores, linfocitos T y B de memoria y células plasmáticas, que producen gran cantidad de anticuerpos y que circulan en nuestra sangre para atrapar y eliminar los agresores.

LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A LA INFECCIÓN POR PATÓGENOS

La importancia de poseer un sistema inmune (SI) eficaz se muestra en la infección por microorganismos patógenos: las personas que tienen componentes del SI dañados, o que carecen de parte o de todos sus componentes, presentan un gran número de infecciones de distinto tipo, situación que puede conducir a la muerte. Cuando el SI es completamente funcional, los patógenos producen infecciones de gravedad variable frente a las que el organismo puede reaccionar, y a las que un elevado número de personas consigue controlar junto con los tratamientos antibióticos y antivirales. En muchas ocasiones, no volveremos a padecer la misma infección, porque la respuesta producida durante la infección original proporciona *inmunidad* o protección a largo plazo frente al mismo patógeno. Sin embargo en algunas infecciones esto no es posible, porque el patógeno ha desarrollado mecanismos de escape para “engañar” al SI y volver a infectarnos, como ocurre por ejemplo con el virus de la gripe. En otros casos, los patógenos desarrollan estrategias para “esconderse”

dentro del organismo y no ser detectados ni eliminados, dando lugar a infecciones persistentes.

Los patógenos se pueden clasificar en dos grandes grupos: aquellos que tras penetrar en el organismo pueden vivir de manera autónoma (por ejemplo, en la sangre), son los llamados "patógenos extracelulares"; y aquellos que necesitan penetrar dentro de las células del organismo infectado son los denominados "patógenos intracelulares". La batería de armas que utiliza nuestro SI para controlar los patógenos difiere si se trata de patógenos extracelulares o de patógenos intracelulares, aunque en todos los casos se desencadena una RI inicial de tipo innata y una posterior, de tipo adaptativo. A continuación, mencionaremos de forma breve los mecanismos de la respuesta en cada caso, haciendo hincapié en los de la respuesta adaptativa, ya que son los responsables de la generación de memoria inmunológica.

- Los *patógenos extracelulares* son en general microorganismos complejos, como las bacterias, hongos, y parásitos, que no requieren del hospedador para dividirse. La primera línea de defensa del SI frente a estos patógenos es muy importante, pues las células mieloides fagocíticas son capaces de englobarlos y digerirlos; por otra parte, se activa la cascada del complemento para al unirse al patógeno y perforarlo.

Si en la primera etapa no se destruyen, en una segunda etapa, linfocitos B y Th colaboran para producir *anticuerpos específicos* que pueden actuar de distintas maneras frente al patógeno. Algunos anticuerpos pueden unirse a los patógenos bloqueando su unión a las células y tejidos del hospedador o bloqueando las toxinas que producen, en un proceso llamado "neutralización". Otros anticuerpos pueden favorecer la fagocitosis de las bacterias mediante un mecanismo denominado "opsonización". Y finalmente los anticuerpos pueden también activar la cascada del complemento sobre la superficie de las bacterias, produciendo su destrucción.

• *Patógenos intracelulares* son todos los virus, junto con algunas bacterias, hongos y parásitos. En el caso de los virus, requieren del huésped para dividirse y por tanto son intracelulares obligados, aunque tengan fases de su ciclo en las que se encuentran en el medio extracelular al ser liberados por las células infectadas para infectar a otras células cercanas. Las bacterias, hongos y parásitos intracelulares son los que colonizan el interior de la célula en la que viven y se multiplican para evadir la RI.

Los patógenos intracelulares que infectan fagocitos, en algunos casos, como veremos, son capaces de evitar la eliminación por estas células e incluso pueden colonizarlas. En la segunda etapa adaptativa son fundamentales las respuestas generadas por los linfocitos Th y los linfocitos Tc. Los linfocitos Th activan a los macrófagos para eliminar eficientemente a los microorganismos y, además, ayudan a los Tc a destruir las células infectadas.

En estos casos también tienen lugar respuestas mediante colaboración de linfocitos B y linfocitos Th, produciendo anticuerpos específicos capaces de reaccionar contra las formas extracelulares liberadas, neutralizándolas y bloqueando su unión con sus receptores celulares, contribuyendo así al control de la infección. Es decir, los anticuerpos específicos que se producen en la respuesta adaptativa son eficientes en la eliminación de formas extracelulares de patógenos, también cuando proceden de patógenos intracelulares.

FORMAS POR LAS QUE LOS PATÓGENOS INTENTAN SOBREVIVIR AL ATAQUE DEL SISTEMA INMUNE EN LA INFECCIÓN

El sistema inmunológico muestra muchos signos de coevolución con los microbios, que han desarrollado mecanismos para perpetuarse en el huésped, de tal manera que los patógenos han

encontrado múltiples formas de evadir la acción de los componentes del SI o, incluso, de utilizar a su favor parte de estas armas. Los diferentes procesos por los cuales los microbios evaden, subvierten, usurpan, evitan o sobrecargan el SI del huésped se denominan mecanismos de "evasión inmune". Además, estos mecanismos forman parte de la estrategia por la que los agentes infecciosos no producen siempre la máxima infección o no infringen el máximo daño. Pese a ello, el SI está bien ajustado para realizar correctamente sus funciones, ya que de otra manera los organismos multicelulares no hubiéramos sido capaces de sobrevivir y superar los numerosos ataques por microorganismos. Sin embargo, la evasión inmune determina, en parte, por qué la RI no es siempre del todo eficaz y varía según el agente infeccioso y en función de otros factores, tales como el ambiente, la etapa de la vida o estado nutricional del hospedador. Por eso es importante entender el papel de las acciones del microorganismo contra los sistemas de defensa del huésped para diseñar estrategias de modificación, tanto del microorganismo como del SI del huésped, que nos permitan obtener una RI eficaz en estos casos.

Los mecanismos de evasión inmune se clasifican dependiendo del modo de acción (evasión pasiva o modulación activa e interferencia con la RI) o según las dianas hacia las que se dirige la evasión inmune. Nos centraremos más detalladamente en tres de estos mecanismos: el camuflaje, el ocultamiento y la alteración de mecanismos inmunes.

CAMUFLAJE

Múltiples patógenos pueden evitar el reconocimiento por el SI modificando las moléculas por las que son reconocidos. Así, por ejemplo, existen algunas bacterias que causan neumonía, como *Streptococcus pneumoniae*, que evitan ser reconocidas por el SI cambiando el tipo de carbohidratos de su cubierta

(serotipo). Otro ejemplo es la modificación en las proteínas de la cubierta del virus de la gripe, generalmente producidas por pequeños cambios (mutaciones puntuales) en el genoma del virus. A veces, estos cambios pueden ser causados por intercambio de material genético entre dos virus de la gripe diferentes (incluso de especies diferentes, como los virus de pájaros con los del cerdo).

Cuando las personas que han pasado una gripe previamente se infectan con virus que han sufrido pequeños cambios, la memoria inmune generada contra los virus originales es capaz de reconocer a las nuevas variantes del virus y, por tanto, los individuos no se infectan o desarrollan una enfermedad leve. Sin embargo, si se producen grandes cambios en los virus, esto ocasiona que no sean reconocidos por la memoria inmunológica de gran parte de la población, por lo que pueden ocasionar en muchas personas (pandemia) una afectación grave e incluso la muerte.

Un ejemplo sofisticado de este tipo de camuflaje es el utilizado por el parásito *Trypanosoma cruzi*, que tiene una única proteína expuesta en su cubierta reconocida por el SI. El tripanosoma tiene en su genoma aproximadamente 1.000 variantes del gen que codifica para esta proteína. De modo que cuando un tripanosoma infecta al huésped, este reconoce dicha proteína y su SI elabora una respuesta frente a ella, pero antes de ser eliminado totalmente el tripanosoma deja de expresar la proteína inicial y expresa otra variante de la misma codificada en estos genes, y por tanto aparece una nueva proteína de superficie que el SI no reconoce todavía y frente a la que debe iniciar una nueva respuesta, y así sucesivamente.

OCULTAMIENTO

Los virus herpes (de la familia *Herpesviridae*, de los que hay más de 100 tipos diferentes en distintas especies de animales) son capaces de detener su replicación y entrar en estado de latencia

para no ser detectados. Un virus de esta familia, el virus herpes simple (HSV) humano puede pasar del estado de latencia a reactivarse produciendo las típicas "calenturas" que aparecen en los labios a consecuencia de situaciones de estrés.

Otro miembro de la familia *Herpesviridae* que actúa de forma similar es el virus Varicella Zoster (VZV), que produce dos formas clínicas: en la primera afecta a más del 90% de los niños menores de cinco años en forma de varicela (con típicas vesículas en la piel que desaparecen generalmente tras unos días), y en la segunda, como herpes zoster (conocido como "culebrilla") por su reactivación muchos años después en los nervios periféricos de diferentes zonas del cuerpo.

ALTERACIÓN DE MECANISMOS INMUNES

Los patógenos pueden alterar los procesos de defensa del huésped de múltiples formas, tanto en la fase correspondiente a los mecanismos de RI innata como a la adaptativa.

Están descritas distintas formas de escape a la acción destructora de los fagocitos. Los fagocitos captan a los microbios en vesículas llamadas fagosomas, a las que se unen otras vesículas del fagocito (lisosomas) cargadas de moléculas destructoras. La bacteria intracelular *Mycobacterium tuberculosis* tiene moléculas que impiden la fusión de los fagosomas con los lisosomas. El parásito protozoario *Toxoplasma gondii*, cuando es captado por las células, genera su propia vesícula evitando la fusión de lisosomas, por lo que no se destruye. La bacteria *Listeria monocytogenes* es capaz de atravesar las membranas del fagosoma y pasar al citoplasma de los macrófagos, donde se multiplica y desde el que pasa al citoplasma de otras células que estén en contacto con la infectada.

También los patógenos escapan de la acción de los anticuerpos. La bacteria *Listeria monocytogenes*, que como acabamos de describir evita ser reconocida infectando células contiguas

atravesando sus membranas, no puede ser así eliminada por anticuerpos en el exterior. La bacteria *Treponema pallidum*, causante de la sífilis, evita ser reconocida por anticuerpos, recubriéndose, al parecer, de moléculas del huésped hasta que invade el sistema nervioso central (SNC), donde los anticuerpos tienen difícil acceso y se desarrolla la infección.

Algunos patógenos producen versiones alteradas de las moléculas originadas por las células inmunes, de forma que suplantando su acción o interfieren con la función de las producidas en la RI. Por ejemplo, el citomegalovirus y el virus *vaccinia* producen formas anómalas de citoquinas, quimoquinas y sus receptores, de modo que alteran la comunicación de las células del SI. Otro ejemplo es la producción por el virus de Epstein Barr de una molécula similar a una interleucina producida por el SI con función antiinflamatoria, y que al ser producida por el virus induce una ausencia de respuesta frente a los antígenos virales (que pasan a ser considerados como propios por el SI) y no una activación.

También, el virus del herpes simple y el virus *vaccinia* producen moléculas que interfieren con la regulación del sistema del complemento, cuya activación es imprescindible para ayudar a eliminar el patógeno. Otra forma de interferir, observada entre otros virus en el virus herpes simple y citomegalovirus, consiste en producir moléculas que inhiben la síntesis o el ensamblaje de la molécula presentadora de péptidos HLA-I.

EFFECTOS ADVERSOS PARA EL INDIVIDUO PROVOCADOS POR LA RESPUESTA INMUNE EN EL CURSO DE LA INFECCIÓN

La infección provoca daños en nuestro organismo, algunos de los cuales están ocasionados por efectos colaterales de la RI frente a los patógenos. Ya hemos mencionado las reacciones

de inflamación local en el punto de entrada y en los ganglios de drenaje. Esto es lo que ocurre, por ejemplo, en el caso de una faringitis: nos duele la garganta, aparecen adenopatías grandes y dolorosas en el cuello y tenemos fiebre. Estas son reacciones tempranas que indican que nuestro SI innato está reaccionando para combatir la infección, y se resuelven al finalizar la misma, generalmente sin secuelas. Es más, estos procesos son también beneficiosos para el individuo, así como para la especie, ya que la inflamación permite activar al SI y enviar células con distintas actividades antipatogénicas al foco de infección, mientras que el aumento de temperatura del paciente debido a la fiebre dificulta el crecimiento de los patógenos. El dolor muscular y el malestar asociados a fenómenos infecciosos sirven también para que el paciente deje de comportarse de manera habitual y entre en una fase de inactividad que permite al organismo ahorrar la energía necesaria para que el SI pueda activarse. Además, esta inacción disminuye los movimientos y los contactos sociales del paciente, de tal manera que se dificulta la diseminación de la enfermedad.

En el transcurso o posteriormente a una infección, el SI puede cometer errores de respuesta, produciendo reacciones de autoagresión derivadas de la RI adaptativa, que se denominan reacciones de autoinmunidad. En estos casos el SI ataca a sus propias células sanas, comprometiendo su función o incluso destruyéndolas, y el resultado será una patología variable dependiendo de las células afectadas. Se ha comprobado que, frente a determinados microbios, la RI puede tener un papel importante para que el cuerpo se ataque a sí mismo. Así, por ejemplo, tras algunas infecciones virales se pueden desencadenar respuestas frente a proteínas de la vaina protectora de nuestros nervios en el cerebro y la médula espinal, provocando su mal funcionamiento y, en los casos más graves, su destrucción, lo que se traduce en la aparición de las denominadas encefalitis diseminadas agudas.

Sin embargo, todavía no está claro cómo se produce la interacción viral con nuestro SI para que se produzca una reacción autoinmunitaria. Entre las posibles causas se propone que, durante la activación de linfocitos B frente a células infectadas por virus, se cocapturan antígenos virales parecidos a los del propio organismo (mimetismo molecular o "camuflaje"), lo que desencadenaría respuestas frente a células propias no infectadas que expresen dichas proteínas.

Por otro lado, en nuestro cuerpo (piel, ojos, nariz, boca, aparato digestivo, genitales, etc.) hay una gran cantidad de microbios no patógenos que conviven con nosotros, es la denominada "microbiota". Estos microorganismos contribuyen beneficiosamente a una mejor protección frente a la infección por patógenos, ya que forman una barrera que dificulta o impide que estos últimos crezcan en esos mismos órganos. De especial relevancia es la microbiota (flora) intestinal, que además tiene el papel de facilitar un mejor aprovechamiento de nutrientes y otros efectos metabólicos (control de glucemia en diabetes, obesidad, etc.). No en vano, en el intestino son muy abundantes los antígenos microbianos, algunos de los cuales pueden dar lugar a reacciones cruzadas por mimetismo molecular con componentes de nuestro cuerpo y pueden contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple o la diabetes tipo I.

Un ejemplo de patología por mimetismo molecular es el Síndrome Antifosfolípidos (SAF), que se caracteriza por trombosis en venas y arterias, y que se asocia a la presencia de anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos que forman la membrana celular. Se ha demostrado que en el desarrollo del SAF pueden estar implicadas, entre otras causas, ciertas bacterias intestinales. También se ha demostrado que en el llamado Síndrome de Guillain Barré (SGB), que conduce a una afectación de los nervios periféricos y produce parálisis muy rápidamente, podría estar implicada la bacteria intestinal

Campylobacter jejuni, ya que algunas de sus moléculas provocan una reacción hacia los lípidos (por ejemplo, gangliosidos) del cerebro, causando síntomas similares al SGB.

Puesto que la composición de la microbiota puede condicionar el desarrollo de determinadas reacciones cruzadas produciendo enfermedades autoinmunes, se postula que el mantenimiento de un microbiota de tipo "no autoinmune" puede contribuir al control de estas enfermedades.

Como hemos visto, el SI es capaz de recordar y generar mejores respuestas tras el primer encuentro con un patógeno que le infecta, de manera que posteriormente pueda combatirlo mejor. Esto permite el uso de las vacunas, que utilizan derivados de microorganismos (muertos, debilitados o fragmentos antigénicos derivados de ellos) y que, al administrarse a personas sanas susceptibles a la enfermedad, inducen una RI de memoria protectora que eliminará eficazmente las sucesivas invasiones del mismo agente infeccioso, sin provocar síntomas de infección. Sin embargo, a veces las respuestas que se obtienen tras una inmunización no son tan eficientes como las obtenidas tras la infección real, por lo que se necesitaría repetir la inmunización varias veces, mediante la administración de dosis de recuerdo, para obtener respuestas protectoras.

Los requisitos para inducir respuesta protectora frente a los distintos patógenos son diferentes, aunque la mayor parte necesita tanto la respuesta celular como la humoral. En este capítulo analizaremos las características de las vacunas

y las distintas estrategias para obtener respuestas inmunes protectoras.

Una vacuna ideal, además de producir una respuesta protectora eficaz frente a un patógeno, tiene que tener unas características adecuadas para ser administrada al conjunto de la población. En primer lugar, la vacuna debe ser segura: su administración no debe provocar la enfermedad que trata de prevenir, no puede ser tóxica ni conllevar un riesgo de efectos secundarios graves. Además, debe ser capaz de inducir protección inmune en una alta proporción de la población a la que se administra. Idealmente, esta inmunidad protectora debe ser de larga duración, minimizando administraciones múltiples. Además, su preparación debe ser estable (para que permanezca bioactiva en diferentes condiciones de temperatura), y debe ser de fácil conservación y administración para poder llegar al mayor número de personas, incluidas aquellas que habitan en lugares recónditos de difícil acceso, fundamentalmente en países en los que no existen buenas vías de comunicación. Por supuesto, para poder administrar una vacuna a gran número de personas, el coste de la misma debe ser muy bajo.

En este sentido, las vacunas basadas en microorganismos muertos permanecen estables en amplios rangos de temperatura y humedad, por lo que resultan buenas candidatas para campañas de vacunación global, mientras que otras vacunas con microorganismos vivos, como la del sarampión, son de difícil administración en países tropicales, ya que se inactivan por efecto del calor.

Cuando una vacuna cumple estos requisitos y se consigue administrarla a gran parte de la población, baja la proporción de personas susceptibles a la infección y se reduce la posibilidad de transmitirla.

A lo largo de los siglos XVIII y XIX en que Jenner y Pasteur desarrollaron las primeras vacunas, y hasta la primera

mitad del siglo XX, la mayor parte de las que se utilizaron fueron empíricas: no se conocían los mecanismos por los que funcionaban. Estas vacunas se basaban en el uso de microorganismos atenuados (en los que se ha reducido su virulencia) que producían una infección leve con la que se inducía una protección duradera, o bien en la utilización de microorganismos muertos, ya fueran completos o con algunos de sus componentes purificados, como sus toxinas inactivadas (toxoides).

TABLA 3
CARACTERÍSTICAS IDEALES DE LAS VACUNAS

Características de vacunas ideales
Respuesta eficaz y específica
Seguras, sin riesgo de causar la enfermedad
Sin toxicidad
Protección duradera a toda la población
Fácil de administrar y estable
Barata

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

Desde la segunda mitad del siglo XX, gracias al avance en el conocimiento de los mecanismos de función y regulación del SI, así como en el desarrollo de nuevas tecnologías (entre las que destacan las de manipulación genética), el diseño de vacunas se ha basado en la comprensión de la base molecular por la que un patógeno infecta al huésped y provoca la enfermedad (patogenia molecular) y en el estudio de los diferentes componentes del microorganismo y su interacción con las moléculas del sistema de respuesta del huésped. Así, muchas vacunas disponibles en la actualidad incluyen agentes infecciosos modificados artificialmente para disminuir o incluso eliminar su patogenicidad manteniendo su capacidad de inducir una RI eficaz,

o se basan en los componentes del microorganismo que inducen mejor RI.

CLASIFICACIÓN DE LAS VACUNAS

Las vacunas se pueden clasificar de distintas formas (véase la tabla 4). Desde un punto de vista microbiológico se agrupan en dos tipos: las que contienen virus o parte de ellos y las que contienen bacterias o algunos de sus componentes. En todas ellas el microorganismo puede estar vivo, aunque atenuado, o puede estar muerto (inactivado), pudiendo en este caso contener microorganismos completos o únicamente alguno de sus componentes o subunidades.

TABLA 4
CLASIFICACIÓN DE LAS VACUNAS

	PATÓGENO VIVO ATENUADO	PATÓGENO INACTIVADO MUERTO/ENTERO	SUBUNIDADES DEL PATÓGENO
Virus	Varicela Fiebre amarilla Polio oral Sarampión Rubeola Parotiditis	Rabia Gripe Polio (parenteral) Hepatitis A Encefalitis japonesa	Gripe Hepatitis B (recombinante) Papiloma Herpes simple
Bacterias	Tuberculosis Cólera (oral) Fiebre tifoidea (oral)	Cólera (parenteral) Tosferina	Tosferina (acelular) Toxoides: • Tétanos • Tosferina Polisacáridos simples: • Meningococo A, C, Y, W • Neumococo 23-valente Polisacáridos conjugados: • Meningococo A, C, Y, W • Neumococo heptavalente • <i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib) Proteínas de membrana: • Meningococo B

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

VACUNAS VIVAS ATENUADAS

Son preparaciones de un patógeno vivo que presenta alteraciones producidas en el laboratorio para que dicho microorganismo no pueda causar enfermedad. La infección que se produce con estas vacunas es leve, debido a los cambios introducidos, pero es suficiente para permitir que se genere una fuerte RI, tanto de tipo celular como de anticuerpos, que protege al individuo vacunado durante décadas.

Históricamente, en el caso de los virus se ha conseguido atenuarlos cultivándolos en el laboratorio en células no humanas. De esta manera los virus se van adaptando a las nuevas condiciones mediante la aparición de mutaciones, de tal forma que al final se seleccionan los virus modificados que acaban creciendo peor en células humanas que el virus "salvaje" original, y por tanto también crecen mal en seres humanos. Así, cuando se inmuniza con virus atenuados, estos no se propagan eficientemente en el cuerpo y pueden ser eliminados más fácilmente por el SI, aunque esto resulta suficiente para producir una RI protectora. Las vacunas de este tipo son eficientes cuando se generan frente a virus que causan infecciones agudas cuya tasa de mutación es baja (invariantes). Por ello, una vez que el virus ha mutado en el laboratorio, se mantiene así al ser inyectado en la persona y no es capaz de volver a su estado patogénico original. Ejemplos de este tipo incluyen vacunas frente a los virus de la viruela, fiebre amarilla, sarampión, paperas, rubeola, varicela y polio. Estas vacunas se han administrado, durante mucho tiempo, a miles de millones de personas de todo el mundo, induciendo una respuesta protectora permanente, a veces incluso con una única administración.

Los métodos de atenuación de bacterias mediante su cultivo en el laboratorio son menos efectivos, probablemente por la mayor complejidad de su genoma. Sin embargo en algunos casos ha resultado eficaz, como, por ejemplo, con el bacilo

Calmette-Guérin, que forma la vacuna BCG para la tuberculosis. Este bacilo fue aislado de ganado vacuno y, tras su cultivo en el laboratorio, lleva utilizándose con éxito como vacuna viva atenuada desde hace muchos años. Con esta metodología se han obtenido también vacunas frente a otras bacterias, como frente al *Vibrio cholerae*, que es causante del cólera, y frente a la *Salmonella typhimurium*, causante de la fiebre tifoidea. Frente a esta última se han desarrollado distintos mutantes atenuados que presentan alteraciones en su estructura externa o en su metabolismo, por lo que disminuye su capacidad de crecer en el tubo digestivo de los individuos vacunados, aunque de manera suficiente para generar RI protectora.

Las vacunas de microorganismos atenuados presentan un riesgo bajo, aunque siempre quede la remota posibilidad de reversión de las mutaciones adquiridas y que, por tanto, el patógeno pueda recuperar su patogenicidad. Esto ha llevado a que, mediante el uso de la tecnología de DNA recombinante (para aislar, manipular, eliminar o introducir genes de interés) y el avance del conocimiento de los patógenos, se estén desarrollando vacunas vivas atenuadas de gran seguridad, tanto de virus como de bacterias, eliminando los genes que originan su patogenicidad.

La atenuación de patógenos tiene múltiples limitaciones. No es útil para aquellas en las que la infección por sí misma no protege completamente frente a la reinfección, debido a los procesos de evasión que utilizan estos microorganismos. Esto ocurre en ciertas infecciones, como la producida por el virus respiratorio sincitial o el *Plasmodium falciparum*, causante de la malaria. Por lo tanto, para generar vacunas frente a estos microorganismos hay que modificar previamente al patógeno para que no utilice su sistema de evasión a la acción de la RI.

En segundo lugar, la estrategia de atenuación tampoco es efectiva frente a patógenos que presentan de forma natural altas tasas de mutación (como el VIH o el virus de la gripe), ya que durante la preparación de la vacuna el microorganismo

puede desarrollar mutaciones que reviertan la atenuación obtenida previamente en el laboratorio. La atenuación tampoco es efectiva en los microorganismos que tienen múltiples serotipos (o serogrupo), que son las diferentes variantes en los componentes de un microorganismo de la misma especie (que se identifican por distintos anticuerpos). Los serotipos se diferencian por la expresión de diferentes antígenos de su superficie (como ocurre en el virus del dengue) o los que causan infección persistente o latente (como en el caso del VIH y el virus de la hepatitis C) y plantean grandes desafíos inmunológicos.

Por último, aunque las vacunas atenuadas actualmente son seguras y eficaces para la mayor parte de la población, no se recomienda su administración a personas que tengan comprometido o dañado el funcionamiento de su SI, ya que entonces podrían desencadenar infecciones graves. Esto ocurre en personas con inmunodeficiencias genéticas o adquiridas, como por ejemplo en niños con inmunodeficiencias, en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia o en pacientes de SIDA.

VACUNAS INACTIVADAS

En este grupo están las vacunas compuestas por patógenos enteros muertos y las vacunas que no contienen al patógeno completo. Los patógenos incluidos en estas vacunas, al no estar vivos, no pueden provocar infección. Por tanto, este tipo de vacunas son más seguras que las vacunas vivas, pero no activan tan adecuadamente al SI y generan menos inmunidad protectora que ellas. Para aumentar su efecto sobre el SI estas vacunas incluyen compuestos llamados adyuvantes, que son sustancias que potencian la magnitud y modulan la calidad de la RI sin producir efectos secundarios graves. Los adyuvantes autorizados actualmente para uso clínico se basan en la utilización de sales de aluminio o de fosforil-lípidos, emulsiones de aceite en agua, y se están desarrollando otros compuestos activadores de los receptores RRP de inmunidad

innata. Además, estas vacunas se administran con frecuencia en varias dosis, como refuerzo para aumentar la inmunidad protectora. Estas pautas dificultan su uso en los países donde no hay un acceso regular a los servicios sanitarios.

VACUNAS CON PATÓGENOS ENTEROS INACTIVADOS

Los métodos de inactivación de patógenos para su uso en vacunas se pueden dividir en físicos, como la aplicación de calor o radiación, y químicos, como el tratamiento con sustancias como el formaldehído y la β -propiolactona. Al utilizar patógenos muertos, las vacunas inactivadas son muy seguras y fáciles de almacenar y transportar, ya que no requieren de refrigeración, lo que facilita su distribución en países donde las infraestructuras son más deficientes. A pesar de necesitar la administración de varias dosis, las vacunas de este tipo se usan de manera generalizada, como es el caso de las vacunas frente al virus de la gripe, la de la hepatitis A o, hasta hace unos años, la de la tosferina.

VACUNAS DE SUBUNIDADES

Las vacunas de subunidades son las que contienen fragmentos antigénicos del patógeno (proteínas, carbohidratos, etc.), que son elegidos por su capacidad de estimular una buena RI protectora. La selección de estos antígenos supone un trabajo preciso de laboratorio basado en las características genéticas, bioquímicas e inmunológicas del patógeno en cuestión. Los antígenos seleccionados son aislados, ya sea mediante métodos bioquímicos clásicos a partir del microorganismo original o utilizando la tecnología de ADN recombinante (conocida popularmente como ingeniería genética o biotecnología). En este último caso, el gen que nos interese del patógeno en cuestión se coloca en otro microorganismo no infeccioso obtenido previamente, por ejemplo, una levadura o una bacteria modificada, que actuarán como "fábricas productoras" del antígeno que hemos introducido. De esta manera el proceso se puede llevar a

cabo a escala industrial para conseguir grandes cantidades de la proteína antigénica codificada por el gen introducido. Este tipo de manipulación biotecnológica tiene ventajas adicionales, como el poder manipular “a la carta” las propiedades de la proteína que se obtiene y el no trabajar en ningún momento con el microorganismo que produce la enfermedad. Así, se evitan posibles contaminaciones con otros componentes del mismo que pudieran producir efectos adversos. Entre las vacunas de subunidades obtenidas por métodos clásicos están las dirigidas frente a la tosferina y la primera vacuna dirigida frente a la hepatitis B. Por metodología recombinante, se obtuvo otra vacuna contra el virus de la hepatitis B, y se han desarrollado otras vacunas, como la del meningococo B ya comercializada en España.

Vacunas con toxoides. Algunas bacterias producen proteínas u otras sustancias nocivas para el ser humano, que se denominan toxinas y que son responsables del daño ocasionado por la infección. Cuando estas toxinas son alteradas artificialmente (por ejemplo, por tratamientos químicos o con calor) de forma que se destruye su capacidad de causar patología, pasan a denominarse toxoides. Estos pueden ser utilizados como una vacuna, ya que al ser inyectados se producen anticuerpos que se unen a las toxinas naturales y así bloquean o neutralizan su acción tóxica. Cuando una toxina bacteriana es la causa principal de la enfermedad producida por esa bacteria, el uso del toxoide como vacuna puede ser muy eficaz en prevenir el daño. Las vacunas contra el tétanos, la difteria y la tosferina son ejemplos de vacunas con toxoides que han resultado muy eficaces. Además, en la actualidad los toxoides de las dos últimas se obtienen mediante biotecnología de ADN recombinante, sin riesgo de toxicidad, y poseen una mejor inmunogenicidad que sus versiones obtenidas con la purificación bioquímica clásica. Por otro lado, algunos toxoides recombinantes como el de la toxina diftérica se utilizan unidos a polisacáridos, en preparaciones de vacunas combinadas para potenciar la RI frente

a los polisacáridos, que son poco inmunogénicos de forma aislada (véase más adelante).

Vacunas de polisacáridos y de polisacárido-conjugadas. Son vacunas de subunidades, que se caracterizan por contener los polisacáridos capsulares de determinadas bacterias. Entre estas vacunas se encuentran aquellas frente a bacterias que causan meningitis y neumonía (*Haemophilus*, meningococos y neumococos). Estas bacterias presentan una cápsula compuesta de polisacáridos que les protege. Existen diferencias en los polisacáridos de distintos aislados de estas bacterias, es decir, se encuentran múltiples serotipos con diferentes perfiles de inmunogenicidad. Por ello, las vacunas frente a meningococo y neumococo se han diseñado incluyendo mezclas de polisacáridos purificados provenientes de las cápsulas de varios serotipos. Así, se han desarrollado las vacunas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, a los serogrupos A, C, W e Y de la bacteria *Neisseria meningitidis* (meningococo) y frente a *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), en este último caso la vacuna puede contener distinto número de polisacáridos: de 7, 10, 13 y 23 serotipos (heptavalente, 13-valente, etc.).

Los polisacáridos no producen una respuesta eficaz en niños menores de dos años, debido a la inmadurez de su SI. Para mejorar esta respuesta, los polisacáridos se unen artificialmente (se "conjugan") a proteínas, como los toxoides de la difteria y el tétanos, de tal manera que el SI genera entonces una respuesta más efectiva en los niños desde los primeros meses de vida a ambos tipos de componentes. El uso de dosis de recuerdo permite aumentarla, y también que se genere respuesta de memoria a largo plazo, lo que no sucede con las vacunas de polisacárido purificado.

Por otro lado, las vacunas de subunidades pueden contener un antígeno (vacunas monocomponentes) o varios antígenos del mismo o de diferentes serotipos de microorganismos

(multicomponentes). Cuando contienen varios serotipos de un mismo germen se habla de *vacunas polivalentes*. Son, por ejemplo, las vacunas contra meningococos A y C o las ya mencionadas vacunas contra el neumococo.

FORMA DE APLICACIÓN

En relación con la forma de aplicación de la vacuna, se pueden considerar dos tipos: las *simultáneas* y las *combinadas*. Las primeras son aquellas que se administran en el mismo acto vacunal de manera secuencial, pero separadas físicamente. Por el contrario, las vacunas combinadas son aquellas vacunas contra diferentes agentes infecciosos que se encuentran juntas en el mismo preparado y se inyectan a la vez. Desde hace años se utilizan vacunas combinadas como la triple vírica (contra el sarampión, paperas y rubeola) o la DTPA-VPI (contra difteria, tétanos, tosferina y polio). Recientemente se ha introducido la vacuna combinada contra seis patógenos diferentes: difteria, tétanos, tosferina, polio, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B.

La tendencia actual es obtener vacunas combinadas para el mayor número de patógenos posibles, puesto que así se disminuye el número de inyecciones a los niños y se facilita que reciban adecuadamente todas las dosis de la pauta, reduciendo el número de visitas al centro de vacunación.

Todo ello, que es importante en los países occidentales, es vital en países con sistemas sanitarios e infraestructuras menos desarrollados, además de permitir una mejor armonización de los calendarios vacunales entre regiones o países con circunstancias sociales y sanitarias semejantes.

NUEVAS TECNOLOGÍAS EN EL DESARROLLO O MEJORA DE VACUNAS

En las últimas décadas la tecnología de modificación genética, que implica el uso y modificación de ácidos nucleicos (ADN y ARN) y recombinantes virales, está siendo utilizada con resultados muy prometedores en el desarrollo de nuevas vacunas frente a diferentes enfermedades humanas. En contraposición a las vacunas clásicas, que utilizaban microorganismos atenuados, muertos o subunidades de los mismos obtenidas a partir de los cultivos del agente infeccioso, las tecnologías de modificación genética aumentan la seguridad en los procesos de preparación y de desarrollo de nuevos tipos vacunas, puesto que no necesitan de la presencia del agente patógeno. Además, la producción de estas vacunas es más fácil y rápida de optimizar, puesto que se realiza en gran parte a partir de productos de elaboración sintética, por lo que son de uso preferente para el desarrollo de vacunas frente a infecciones emergentes.

A continuación repasaremos los distintos tipos de vacunas, así como las nuevas estrategias para aumentar la inmunogenicidad y formas de administración de las vacunas.

NUEVAS VACUNAS RECOMBINANTES

VACUNAS VIVAS ATENUADAS

Las vacunas de virus atenuados clásicos mantienen un bajo riesgo de reversión de las mutaciones adquiridas debido a la propia estabilidad genómica del patógeno, que presenta baja tasa de mutación natural. Sin embargo, con la tecnología de DNA recombinante y el avance de nuestro conocimiento de los patógenos se ha conseguido aumentar la seguridad de las vacunas vivas atenuadas, tanto frente a virus como a bacterias. Las modificaciones que se introducen así por tecnología recombinante permiten realizar grandes modificaciones de manera dirigida e irreversible, que disminuyen o anulan a los genes responsables de la patogenicidad del microorganismo. Por tanto, aquellos microorganismos en los que diversos genes se han modificado, o incluso eliminado, ya no tienen posibilidad de causar ningún tipo de enfermedad al ser administradas. Preparados vacunales con microorganismos atenuados por recombinación genética son, por ejemplo, el desarrollado con el virus de la fiebre amarilla (*flavivirus*) y están en desarrollo, entre otros, frente a la tuberculosis (utilizando diferentes micobacterias) y a la salmonelosis (*Salmonella typhi*).

Un tipo particular de vacunas realizadas por manipulación génica es el de las *vacunas recombinantes de vectores virales*, que se producen introduciendo en el genoma de un virus no patógeno llamado "vector" uno o unos pocos genes de un microorganismo patógeno, seleccionados por ser capaces de producir proteínas que activan al SI. Así se producirá un nuevo virus quimérico: el vector decorado con proteínas del microorganismo patógeno, de modo que se produzca una RI frente a ella. Los virus vectores deben tener dos características principales: primera, que permitan alojar grandes cantidades de ADN extraño; y segunda, que no produzcan enfermedad en humanos. Los

vectores recombinantes infectan de modo natural y, por tanto, estimulan fuertemente el SI. De esta forma, al infectar a las personas con estos virus quiméricos se producirá una RI, generando inmunidad y memoria frente a las proteínas del patógeno y por tanto se protegerá frente a él. En los estudios para mejorar las vacunas recombinantes se utilizan tanto vectores que se dividen (replican) en las células como aquellos que no lo hacen o lo hacen mal. Los vectores defectuosos para la replicación son muy seguros, pero inducen menos respuesta inmunitaria y menos efectos reactivos (como picor o fiebre). Aun así, se ha comprobado que inducen respuestas inmunes completas celulares y humorales. El mayor problema que supone el uso de vectores recombinantes es que la RI frente a las proteínas del vector interfiera con la respuesta al antígeno en dosis de recuerdo. Una estrategia estudiada para evitar esto es utilizar un vector para la primera dosis y otro distinto para la dosis de recuerdo.

El primer vector viral utilizado fue el virus *vaccinia* para generar vacunas contra los virus de la gripe, la rabia y la hepatitis B. Otro vector utilizado ha sido el baculovirus, que únicamente infecta a insectos, introduciendo en este caso ADN de una proteína del virus de la gripe. Asimismo, los adenovirus humano y de chimpancé son vectores que están siendo probados en vacunas de subunidades para numerosos agentes infecciosos que van desde la malaria hasta el VIH-1. En los últimos años ha aumentado el uso de vectores virales para preparar vacunas. Así, por ejemplo, en el reciente brote de fiebre hemorrágica por virus del Ébola aparecido en África, fue posible desarrollar rápidamente vacunas candidatas basadas en el vector de adenovirus de chimpancé deficiente en replicación (ChAd3) o en un vector de virus de estomatitis vesicular (VSV), con resultados muy alentadores. Otras dos vacunas con vectores virales recombinantes dirigidas contra los flavivirus causales del dengue y de la encefalitis japonesa, respectivamente,

han sido autorizadas para uso humano. Ambas vacunas se basan en el uso como vector de la vacuna viva atenuada de la fiebre amarilla, en el que se expresa la proteína de la envuelta de estos flavivirus, de forma que se vacuna a la vez del dengue (o de la encefalitis) y de la fiebre amarilla.

Se ha mejorado la estrategia de inmunización con este tipo de vacunas quiméricas utilizando como vector de vacuna recombinante una vacuna viva incluida en el esquema vacunal. Las pautas de vacunación del sarampión y encefalitis japonesa son similares y la vacuna recombinante contra el sarampión expresando un antígeno del virus de encefalitis japonesa da unas buenas respuestas inmunes tanto humorales como celulares. Así, se vacuna frente a las dos enfermedades a la vez, ya que se obtiene RI frente a las proteínas propias del vector y a las incluidas por recombinación y simplifica el calendario de inmunización.

A pesar de los resultados prometedores obtenidos con estas vacunas recombinantes que utilizan vectores modificados, solo dos están autorizadas en la actualidad utilizando un mismo vector, las vacunas ya comentadas del dengue y de la encefalitis japonesa. Sin embargo, este es un campo muy activo: según datos de la OMS, se han presentado cerca de 9.000 patentes, de las que únicamente 118 han realizado estudios clínicos iniciales (fase I), 65 de ellas han conseguido el permiso para la realización de estudios de profundización (fase II), y con una de ellas se ha pasado a realizar estudios vacunales en regiones con infección endémica (fase III).

VACUNAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Los microorganismos presentan dos tipos de ácidos nucleicos, el ADN y el ARN, que dirigen la síntesis de sus proteínas. Estos ácidos nucleicos pueden ser introducidos directamente en células del organismo, sin necesidad de incluirlos en vectores

virales, de tal forma que, tras ser captados por algunas células y sintetizar las proteínas correspondientes, pueden activar una RI frente a ellas.

Las llamadas *vacunas de ADN desnudo* están compuestas por el ADN del microorganismo patogénico. Estas vacunas pueden ser inyectadas normalmente o mediante dispositivos de gas de alta presión, para introducir sin agujas directamente en las células partículas microscópicas de oro revestidas con el ADN. En comparación con las vacunas que utilizan vectores virales, las de ácidos nucleicos tienen dos ventajas potenciales: no utilizan proteínas antigénicas adicionales (del vector) y, por lo tanto, no inducen inmunidad frente a ellas, y son totalmente sintéticas (por lo tanto fáciles de fabricar). El mayor problema de este tipo de vacuna es la baja cantidad del ácido nucleico que entra en las células. Las vacunas de ADN desnudo que se han probado en el hombre incluyen aquellas contra los virus de la gripe y del herpes simple. Se encuentran en fases avanzadas de estudio vacunas frente al virus del Zika, hepatitis B, malaria y VIH, entre otros.

Las *vacunas de ARN* están basadas en la preparación de grandes moléculas de ARN, derivadas de genomas virales a las que se le introduce el gen del patógeno, y que son capaces de autoamplificarse y replicarse, pero no son infectivas (en inglés, Self-Amplifying Replicon RNA). Estas moléculas producen las proteínas del patógeno de forma sostenida, sin el riesgo de producir partículas virales infecciosas. La ventaja que aportan estas vacunas son una mayor seguridad (al evitar la posibilidad de integración del ADN en el genoma del huésped) y su mayor actividad para producir proteínas en el citoplasma de la célula en la que se introducen. El inconveniente es que hay que introducir el ARN en las células. Por ello se están desarrollando estrategias que utilizan vehículos biodegradables que evitan una destrucción rápida del ARN. Estos vehículos son partículas que se diseñan para captarse eficientemente por las células que

van a presentar las proteínas antigénicas (células dendríticas, DC) para tener vacunas eficaces. Así, podrían producir potentes respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Las vacunas basadas en esta aproximación tienen un gran potencial de futuro, porque pueden permitir la fabricación de vacunas de forma rápida (en tan solo unos pocos días) y barata, puesto que utilizan plataformas de fabricación genéricas con métodos totalmente sintéticos y sin necesidad de cultivos celulares. Por todo esto se considera que este tipo de vacuna estará especialmente indicado para la producción de vacunas frente a patógenos emergentes, como son los casos recientes de los virus del SARS (virus respiratorio agudo), del Ébola o del Zika.

Aunque se espera que esta tecnología contribuya en gran medida a la producción de vacunas futuras, sin embargo está en una fase experimental y muy pocas vacunas de este tipo están comercializadas a día de hoy, aunque en modelos animales ya han demostrado su efectividad frente a más de 15 patógenos diferentes, entre ellos los virus del Dengue, del Ébola y del VRS (virus sincitial respiratorio humano), y se encuentran a la espera de iniciar ensayos clínicos.

VACUNOLOGÍA INVERSA

Es una técnica en la que se seleccionan posibles dianas antigénicas mediante el análisis de todo el genoma del microorganismo, con el fin de predecir antígenos conservados, expuestos en la superficie del patógeno o secretados, y que el SI pueda reconocerlos y reaccionar frente a ellos en el microorganismo completo. Este tipo de abordaje parece muy prometedor para la identificación de componentes proteicos y su inclusión en futuras vacunas. Un ejemplo de la utilización de esta tecnología lo constituye la vacuna frente a meningococo B (4CMenB). De los 2.158 genes de *Neisseria meningitidis*, mediante análisis bioinformático se seleccionaron 570 genes conservados que

dan lugar a proteínas que, en teoría, pueden ser buenos antígenos. Las proteínas codificadas por una parte de estos genes (350) se obtuvieron en cultivo mediante sistemas biotecnológicos, y se inyectaron en animales para analizar si se producen anticuerpos frente a ellas, si esos anticuerpos son capaces de reconocer la proteína presente en aislados de meningococo y cuáles lo eliminan eficientemente. De esta forma se seleccionaron las tres proteínas con mejor inmunogenicidad, que son las que se incluyeron en la vacuna actualmente comercializada, a la que se añadieron vesículas de membrana externa con proteína P1.4 como antígeno dominante.

ESTRATEGIAS DIRIGIDAS A POTENCIAR LA INMUNOGENICIDAD Y NUEVAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Gracias al mejor conocimiento de las formas de activación de los receptores de las células del SI innato se están desarrollando nuevos adyuvantes y probando pautas de administración para optimizar las respuestas humorales y celulares. Se está analizando la respuesta que generan moléculas sintéticas que estimulan los receptores conservados de reconocimiento de patógenos (RRP, véase el capítulo 2), como dianas fundamentales para activar las células del SI innato, mimetizando así el comportamiento de distintos componentes de los patógenos para producir una RI potente. Los resultados obtenidos por el momento con estos nuevos adyuvantes en diferentes vacunas, como, por ejemplo, frente al VIH, la tuberculosis o la malaria y herpes, están siendo esperanzadores.

Tradicionalmente las vacunas son administradas bien mediante inyección (vía parenteral) o en gotas orales. Una aproximación muy novedosa son las *vacunas de mucosas* como una prometedora alternativa para la administración fácil y

segura de vacunas. Las mucosas son la entrada natural al organismo de infinidad de microorganismos y, por tanto, el SI está especialmente adaptado a generar respuestas inmunes locales. Por ello en la actualidad se están estudiando sistemas de aplicaciones de vacunas a través de las diferentes mucosas: vía oral, vía nasal, vía vaginal y vía rectal. La administración por vía nasal se utiliza en la nueva vacuna comercializada frente a la gripe, que induce una RI protectora con mayor eficacia que la vacuna parenteral.

Recientemente ha surgido otro tipo de *vacunas comestibles* por vía oral como una prometedora alternativa para la administración fácil y segura de vacunas. La tecnología de introducción de antígenos recombinantes en el ADN de ciertas plantas permite expresar proteínas de patógenos en alimentos como patatas, tomates, maíz o plátano. Si estas plantas son ingeridas crudas, se puede producir una RI frente a los antígenos del patógeno que contienen, y por lo tanto la ingestión de la planta actuaría así como una vacuna. Se ha conseguido expresar en plantas antígenos de varios virus: de la gripe, del papiloma humano, del VIH y de la hepatitis B y C, entre otros. Este tipo de vacunas está todavía en desarrollo, ya que hay que resolver problemas relacionados con la estabilidad de la proteína del patógeno de los alimentos y con su capacidad de activar al SI, en el tubo digestivo, ya que este está preparado para que su SI no responda a los antígenos ingeridos y, por tanto, tampoco responderá a la vacuna comestible.

Por otro lado, como las plantas son productos perecederos, se está estudiando la posibilidad de producir este tipo de vacunas en forma de tableta deshidratada o en cápsulas de gelatina, lo que las haría más estables y fáciles de transportar. Sin embargo, estas presentaciones tienen el problema de que hay diversidad en la expresión del antígeno y los preparados no son homogéneos.

En la actualidad se encuentran también en desarrollo las denominadas *vacunas percutáneas* (semejantes a la escarificación

utilizada en vacunas clásicas). El antígeno expresado en estas vacunas entrará en contacto con las células dendríticas de la piel (células de Langerhans), iniciándose todo el proceso de presentación antigénica (capítulo 2). Estas vacunas requieren un adyuvante para que se estimulen tanto la respuesta humoral como la celular.

Todas estas nuevas estrategias se encuentran en continua fase de evolución, modificación y mejora por parte de múltiples laboratorios e investigadores en todo el planeta y reflejan el abrumador esfuerzo conjunto que se está haciendo para afrontar y resolver las grandes lacras que sigue padeciendo la humanidad hoy en día y que afectan de una forma muy acusada a los países en vías de desarrollo.

VACUNACIÓN A LO LARGO DE LA VIDA: DE LA INFANCIA A LA VEJEZ

El establecimiento de las campañas de vacunación masivas es relativamente reciente. A partir de la campaña de vacunación global contra la viruela mencionada en el capítulo 1, en el siglo XX se comenzaron a implantar campañas nacionales e internacionales en toda la población frente a diferentes patologías infecciosas. Mientras que algunas de las vacunas administradas durante la infancia protegen durante toda la vida, otras sin embargo generan una inmunidad limitada en el tiempo. Por ello en estos casos se deben reforzar estos programas de vacunación durante otras etapas de la vida, ya que si las personas no reciben las adecuadas dosis de recuerdo tienen riesgo de contraer algunas de estas graves enfermedades (por ejemplo, tétanos). Resulta, por tanto, de gran importancia extender las políticas de vacunación a lo largo del ciclo vital de las personas y reforzar así el control sanitario ante nuevos brotes de diversas infecciones.

Según el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI, y de la Asociación Española de Pediatría y su

Comité Asesor de Vacunas, CAV), podemos distinguir tres grandes grupos poblacionales para los que se hacen diferentes recomendaciones de inmunoprevención: lactantes desde el nacimiento hasta los 18 meses, niños de 18 meses a 14 años y personas adultas.

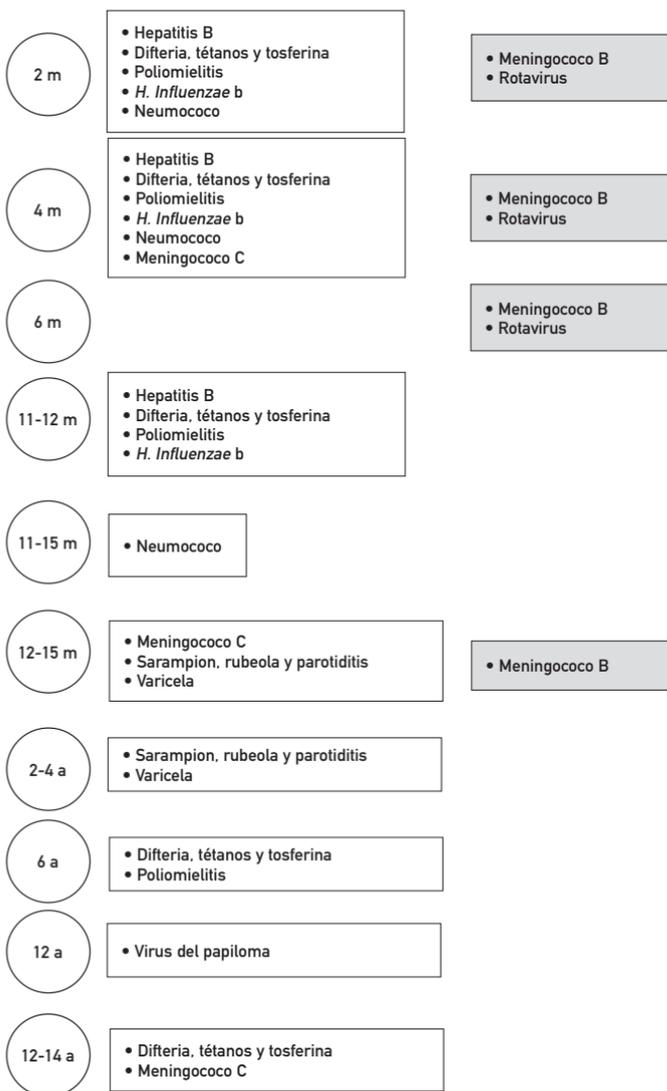
VACUNAS EN LOS NIÑOS HASTA LOS 18 MESES DE VIDA

Los niños nacen con un SI inmaduro, que se va desarrollando a lo largo de los primeros meses de vida. Por tanto, durante esta etapa y hasta que el SI sea totalmente funcional, se encuentran en un momento especialmente vulnerable. Cabe destacar además que estas primeras reacciones del sistema inmunitario van a determinar en gran medida cómo el niño va a “construir” la complicada red de respuestas inmunitarias el resto de su vida, por lo que una correcta protección puede mejorar su calidad de vida futura.

Por ello es de crucial importancia realizar correctamente los protocolos de vacunación. Si no se vacuna adecuadamente a un bebé, o si no se completa el calendario vacunal, el niño puede quedar en una situación de riesgo de padecer una infección grave antes de que su sistema inmunitario se haya desarrollado completamente, por lo que en caso de producirse no podrá defenderse adecuadamente frente a ella, hecho que puede ocasionar graves complicaciones médicas, que a veces pueden dejar importantes secuelas de por vida, o incluso llegar a causar la muerte. Las vacunas buscan “educar” al SI del bebé, desarrollando una respuesta inmunitaria controlada que les confiera una inmunidad duradera frente a la infección posterior, sin los riesgos de la propia enfermedad.

ESQUEMA 1

ESQUEMA ADAPTADO DEL MSSSI



EN BLANCO, VACUNAS INCLUIDAS Y FINANCIADAS. EN GRIS, VACUNAS RECOMENDADAS PERO NO INCLUIDAS EN EL CALENDARIO VACUNAL; M, MESES; A, AÑOS. FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DEL MSSSI.

VACUNAS DURANTE LA INFANCIA (18 MESES-14 AÑOS)

Durante esta etapa de la vida se continúan los protocolos de vacunación, iniciados hasta los 18 meses, en aquellas vacunas que requieren de varias dosis para que lleguen a ser efectivas a largo plazo; son las llamadas dosis de recuerdo (véase el esquema 1). Además, en esta etapa también se inmuniza frente a microbios que pueden ocasionar enfermedades frecuentes a partir del inicio de las relaciones sexuales, como es el caso del virus del papiloma, contra el que se vacuna a los 12 años de edad. Por tanto, es muy importante no olvidar los calendarios ya iniciados y seguir las recomendaciones de las autoridades sanitarias.

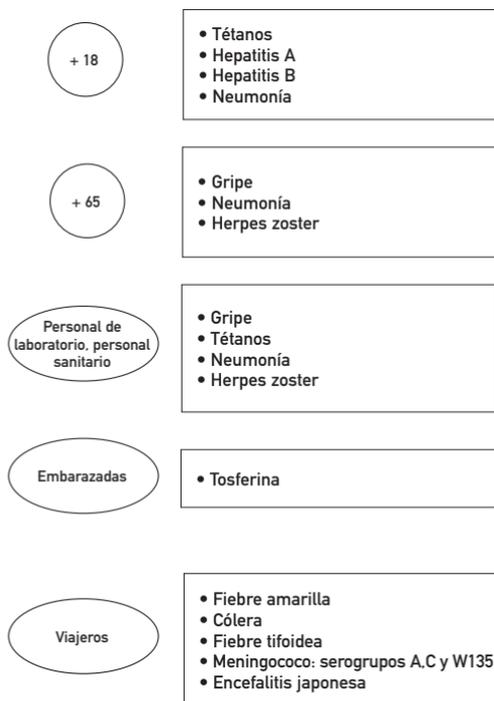
Las enfermedades infecciosas se diseminan muy fácilmente en instituciones con aglomeraciones de personas susceptibles, tales como colegios e institutos, cuando hay niños que no se encuentran vacunados. Baste recordar, en este sentido, el reciente brote de difteria acontecido en nuestro país, en el que trágicamente no se pudo evitar la muerte de un niño de 7 años que no se encontraba vacunado. En este incidente se detectaron además otros 10 niños infectados por la bacteria, que por haber sido vacunados previamente no desarrollaron ningún síntoma y permanecieron sanos. Este pequeño brote de difteria fue el primero diagnosticado en España en los últimos 32 años, e ilustra cómo la decisión de no seguir los programas de vacunación implicó una muerte que podía haber sido del todo evitable. En este sentido, hay que señalar que la vacunación (como la infección) hace que nuestro SI nos proteja del patógeno, pero con frecuencia no elimina al patógeno ni impide la circulación del mismo entre la población.

VACUNAS PARA ADULTOS

Los adultos también necesitan vacunarse para mantener niveles adecuados de protección. En algunos casos, las vacunas ofrecen protección durante un periodo de tiempo limitado, por lo que es importante recibir las adecuadas dosis de recuerdo durante la edad adulta. Ello permite no solo mantenerse sano uno mismo, sino también contribuir a un entorno seguro para todos aquellos que nos rodean.

ESQUEMA 2

RECOMENDACIONES PARA LA VACUNACIÓN EN ADULTOS



Además, dentro de la población adulta existen grupos poblacionales más expuestos a padecer enfermedades transmisibles

por diferentes causas o a desarrollar complicaciones más graves cuando son afectados por los distintos patógenos. Entre ellos se encuentran individuos infectados por VIH, usuarios de drogas por vía parenteral, viajeros internacionales y profesionales estratégicos para el país (personal sanitario, personal militar, fuerzas de seguridad, bomberos). Y entre las personas que pueden desarrollar complicaciones más graves se encuentran las mujeres embarazadas, los pacientes trasplantados o inmunodeprimidos, y las personas mayores de 65 años. Las recomendaciones de vacunación en estos grupos se resumen en el esquema 2.

GRUPOS POBLACIONALES DE RIESGO

a) En el caso de las mujeres embarazadas que cumplieron el calendario vacunal al completo en su infancia, no se recomienda administrar dosis adicionales de esas vacunas. Por el contrario, si la pauta de vacunación fue incompleta, se deberán administrar las dosis que falten, intentando evitar el primer trimestre del embarazo. En el caso de la vacuna de la tosferina, ante la aparición en los últimos años de casos graves de esta enfermedad en lactantes menores de tres meses (edad en la que esta vacuna no es eficiente), se recomienda la vacunación de las mujeres embarazadas a partir de la semana número 27 de gestación (véase el documento consenso del MSSSI). Es importante destacar que la vacunación materna confiere protección directa a la embarazada y también a su bebé indirectamente. Esto es debido a que durante el embarazo se produce una transferencia de anticuerpos (inmunoglobulinas) maternos al bebé a través de la placenta. Por ello tras el nacimiento y durante el tiempo en que los anticuerpos están presentes en la sangre del bebé (alrededor de los tres primeros meses de vida), este sigue protegido dando tiempo a que el niño comience a generar sus propios anticuerpos tras recibir su primera dosis de vacuna

de tosferina. Por otro lado, para prevenir la gripe, las embarazadas pueden recibir la vacuna inactivada en cualquier momento del embarazo.

b) En el grupo de población de personas inmunodeprimidas se encuentran aquellas con inmunodeficiencias congénitas o las adquiridas, producidas por otras causas a lo largo de la vida, como, por ejemplo, pacientes con SIDA u oncológicos, o ligadas a tratamientos médicos, como ocurre en pacientes tratados con radioterapia, quimioterapia o corticosteroides. En todos estos individuos los protocolos de vacunación que usan vacunas inactivadas no suponen ningún riesgo. Sin embargo, estas personas (al tener dañado su propio SI) responden de una forma menos eficaz a la vacunación, por lo que requieren dosis más altas o un mayor número de dosis. Si este tipo de personas sufre una herida abierta, para evitar el desarrollo del tétanos, además de la correspondiente vacuna, se administrará también inmunoglobulina antitetánica, aunque la persona haya recibido dosis de vacuna con anterioridad.

c) Los usuarios de drogas por vía parenteral son un grupo de riesgo especial, tanto por encontrarse inmunodeprimidos como por presentar una mayor predisposición a padecer infecciones sistémicas graves. En estos casos, ante una herida abierta, se administrará inmunoglobulina antitetánica como terapia inmediata para neutralizar la toxina, junto a una dosis de vacuna, si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis recibida.

d) Los mayores de 65 años presentan una mayor susceptibilidad a padecer infecciones y mayor riesgo a complicaciones derivadas de ellas. Está demostrado que el SI de estas personas responde peor en términos de cantidad y la calidad de la respuesta humoral (producción de anticuerpos) y celular. Esta situación de fragilidad inmunológica tiene como consecuencia

un aumento de la gravedad y mortalidad que se puede derivar de infecciones comunes en estos individuos. Se recomienda realizar una vacunación anual frente a la gripe y, en este sentido, todos los años las autoridades sanitarias realizan campañas masivas de vacunación; aunque la protección no sea total, se produce un proceso infeccioso más leve y disminuyen las complicaciones derivadas de la infección (por ejemplo, desarrollo de neumonías posteriores).

En el caso de las infecciones producidas por el neumococo se han desarrollado distintos preparados de vacunas cuya aplicación en este grupo de edad está recomendado. Es aconsejable que se consulte al médico de familia qué vacuna neumocócica resulta la más recomendable para estas personas.

e) Los viajeros forman parte de otro grupo especialmente susceptible a padecer enfermedades que no son habituales en su país de origen, pero que, sin embargo, son endémicas de muchos países tropicales. Hoy en día cada vez son más frecuentes los viajes a países alejados de nuestro entorno, en donde nos encontramos expuestos a patógenos "extraños" para nosotros (especialmente en los países en vías de desarrollo). El MSSSI dispone de una página actualizada con todas las recomendaciones, consejos sanitarios y programas de vacunación para viajes internacionales.

Es importante consultar estas recomendaciones, así como las existentes en las embajadas o consulados de estos países antes de viajar, para poder hacerlo con la mayor seguridad posible. Asimismo, algunos países exigen como un requisito para entrar estar vacunado frente a algunas enfermedades ausentes del país (fiebre amarilla), con el objetivo de mantenerlo libre de un determinado microorganismo para el que sí existe vector.

f) El personal del sector sanitario (desde los servicios médicos, servicios de enfermería, y de urgencias, personal de laboratorio,

fisioterapeutas, personal de limpieza, estudiantes de medicina o enfermería, etc.), por tener un contacto directo o indirecto con los pacientes, forma un grupo de personas con consideraciones especiales para su vacunación. Se recomienda que se vacunen anualmente en las campañas frente a la gripe. Es importante destacar que estos grupos deben de estar bien protegidos, y en el caso de desarrollar la enfermedad gripal lo hagan de forma leve para poder seguir desempeñando su función de atención a la sociedad y no constituirse en una fuente de transmisión por su particular contacto con pacientes que generalmente van a ser susceptibles.

VACUNAS RECOMENDADAS EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA

Siguiendo el orden del calendario vacunal recomendado por el MSSSI, pasamos a explicar brevemente las vacunas administradas en nuestro país.

VIRUS HEPATITIS B (VHB)

Se trata de una enfermedad viral grave que puede derivar posteriormente en cirrosis y tumores hepáticos. En España esta vacuna se encuentra dentro del calendario desde los años noventa del siglo pasado. La primera dosis se realiza en los recién nacidos y la segunda al cumplir el cuarto mes de vida con una tercera dosis en el primer año de vida. Además se incluye una cuarta dosis para hijos de madres seropositivas por este virus. La vacunación frente al VHB permite asegurar que no se produzca una transmisión vertical de madre a hijo durante el parto en posibles madres portadoras del virus y evita el riesgo de padecer esta enfermedad.

DIFTERIA, TÉTANOS Y TOSFERINA (DTP),
POLIOMELITIS (VPI) Y 'HAEMOPHILUS INFLUENZAE'
TIPO B (HIB). VACUNA HEXAVALENTE
(DTPA/VPI/HIB/HB)

Estas infecciones han causado brotes muy graves, produciendo un gran número de afectados y muertes. La vacunación frente a ellas se inició sistemáticamente en el siglo pasado utilizando bacterias o virus inactivados o atenuados, de forma que actualmente se ha reducido drásticamente el número y la gravedad de los casos detectados en el mundo occidental, pero siguen siendo endémicas en determinadas regiones en desarrollo.

- La *difteria* es una enfermedad infectocontagiosa causada por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*, que ocasiona fiebre y aparición de "membranas" en el tracto respiratorio que pueden llegar a impedir la respiración y provocar la muerte.

- El *tétanos* es una enfermedad muy grave, que se desarrolla por acción de la toxina de la bacteria *Clostridium tetani*, que suele penetrar en el organismo a través de heridas abiertas. Es importante destacar que incluso heridas aparentemente banales producidas por caídas en la vía pública, prácticas deportivas, actividades de jardinería, tatuajes o *piercing* son susceptibles de contaminarse por la bacteria. Este patógeno produce una neurotoxina, capaz de producir espasmos musculares muy fuertes que pueden conducir a la muerte. La vacunación con la toxina inactivada (toxóide tetánico) proporciona una protección eficaz, por lo que todas las personas deben recibir una vacunación (primovacunación) y al menos dos dosis de recuerdo. La vacuna pierde efectividad con el tiempo, por lo que se administran hasta un total de 5 dosis durante la infancia y la adolescencia, así como una dosis de recuerdo (cada 10 años) en el adulto.

- La *tosferina* está causada por la bacteria *Bordetella pertussis*, ocasionando una enfermedad respiratoria aguda, muy contagiosa y grave en los primeros meses de vida. En los últimos años se ha producido un incremento en el número de casos detectados en diferentes partes del mundo. Se están analizando las causas por las que aumentan los casos y valorar si hay que modificar, bien la pauta de vacunación, bien la composición actual de la vacuna, teniendo en cuenta que se ha pasado de utilizar vacunas de células completas (particularmente reactogénicas) a vacunas acelulares, menos reactogénicas, pero también probablemente menos inmunogénicas.

- La *poliomielitis* es también una enfermedad muy grave, causada por un virus que coloniza el tubo digestivo y se elimina por las heces. El virus afecta al sistema nervioso y produce la llamada "parálisis flácida", que deja graves secuelas y que puede también causar la muerte. En 1963 se inició en España la vacunación oral con una preparación de virus atenuada (vacuna Sabin), reduciendo de forma espectacular el número de afectados por esta enfermedad. Sin embargo, al tratarse de un virus vivo, aunque atenuado, la vacunación tenía dos limitaciones: en algunos casos podía producir la enfermedad, y además la eliminación del virus por las heces contaminaba el ambiente. Es por ello que desde el año 2004 se utiliza una vacuna compuesta de virus inactivado que se administra inyectada junto con la DTP. Después de que en 1979 se declarara oficialmente erradicada la viruela, en 1988 la Asamblea Mundial de la Salud aprobó el objetivo de erradicar la polio en el mundo para el año 2000. Desde entonces se han llevado a cabo campañas de vacunación en todos los países, incluida España (en 1996 se elaboró el Plan Nacional de Erradicación de la Poliomielitis), gracias a las cuales los casos de poliomielitis han disminuido en más de un 99% en todo el mundo. En España no se reportan casos de polio desde 1989, y en 2002 la

OMS certificó a la Región Europea como "región libre de polio". Sin embargo, como todavía no se ha conseguido la erradicación total del virus en el mundo, debemos seguir vacunando frente a la polio en España, ya que, según la OMS, mientras haya algún niño en cualquier lugar del mundo infectado con el virus seguiremos en riesgo de que aparezca un nuevo brote en cualquier país.

- *Haemophilus influenzae* tipo b es una bacteria que coloniza la garganta de forma habitual, pero que puede ocasionar brotes de meningitis. Desde el año 2000 se incluye esta vacuna, en forma conjugada, en el calendario vacunal.

Actualmente se vacuna frente a estas seis enfermedades conjuntamente, utilizando preparados de vacunas hexavalentes combinadas (DTPa/VPI/Hib/HB). La introducción de la vacuna hexavalente no solo ha mejorado la tasa de cobertura frente a las infecciones anteriormente descritas, sino que cuenta con una mejor aceptación por los padres al reducir el número de visitas al pediatra. El esquema recomendado es el de recibir a los 2 y 4 meses la vacuna hexavalente y a los 11-12 meses de vida (esquema 2+1), con refuerzos a los 6 y a los 12-14 años.

NEUMOCOCO (VNP)

La bacteria *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es la principal causa de neumonía y además puede producir otras patologías graves, como meningitis, otitis o sepsis (infección de la sangre). Se han desarrollado diferentes vacunas de subunidades que contienen polisacáridos de la membrana de distintos tipos de neumococo; actualmente para su utilización en niños están en uso general 2 vacunas conjugadas,

dirigidas frente a 10 y 13 serotipos (VCN₁₀ 10-valente y VCN₁₃ 13-valente, respectivamente). En España se realiza una pauta de vacunación de 3+1, las tres primeras durante el primer año, más una de refuerzo en el segundo año. En el caso de niños inmunodeprimidos por diferentes causas se debe ajustar el tipo de vacuna y las pautas vacunales a cada caso en concreto. En el caso de mayores de 65 años, y en niños mayores con riesgo alto de padecer infecciones graves por neumococo, se recomienda una vacuna de polisacárido purificado frente a 23 serotipos (VCN₂₃, vacuna 23-valente) y que haya transcurrido al menos un año si se ha vacunado previamente con la VCN₁₃. Desde la introducción de la vacuna en nuestro país ha disminuido la incidencia de las formas invasivas de la enfermedad (bacteriemia y meningitis) y la mortalidad asociada a ellas. Además, estos preparados consiguen proteger también frente a un 40% de las neumonías, lo que supone un porcentaje nada desdeñable dado el gran número de casos observados.

MENINGOCOCO

La bacteria *Neisseria meningitidis* (meningococo) es la causante de enfermedades graves como meningitis y sepsis. Existen varios tipos (serogrupos) de esta bacteria, con diferente potencial de causar enfermedad. La forma más frecuente en España es la asociada a meningococo serogrupo B. Aunque esta infección se puede controlar con antibióticos, la enfermedad puede agravarse muy rápidamente, por lo que la vacunación preventiva es el mejor tratamiento. En 2013 fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) una vacuna recombinante frente a varias proteínas del meningococo B. Esta vacuna está disponible en España, pero no está todavía introducida como vacuna financiada en el calendario

vacunal. El MSSSI ha establecido pautas para la administración de la vacuna en casos declarados.

Otros serogrupos de meningococo pueden también producir enfermedad meningocócica. En España se produjo un brote por serogrupo C en 1996-1997, lo cual motivó una campaña de vacunación con una vacuna bivalente A+C que era la disponible en aquel momento. Desde 2001 se utiliza la vacuna conjugada MenC que fue autorizada en Europa el año anterior, con una primera vacunación de una dosis o a los 4 meses o dos dosis a los 2 y 4 meses, otra a los 12 meses y una dosis final a los 11-12 años. Gracias a la introducción de esta vacuna, se han reducido mucho los casos de infección por meningococo C en España y en otros países que la incluyen en sus calendarios de inmunización. Aunque otros serotipos del meningococo tales como A, W, e Y son poco frecuentes en nuestro entorno se recomienda la vacunación con la vacuna antimeningocócica tetravalente (ACWY) en adolescentes, ya que son el principal grupo transmisor del microorganismo, y en países como Argentina, Chile y más recientemente Reino Unido se ha reportado un importante incremento de casos asociados a serogrupo W.

SARAMPIÓN, RUBEOLA Y PAROTIDITIS. VACUNA TRIPLE VÍRICA (SRP)

El sarampión, la rubeola y la parotiditis (conocida popularmente como paperas) son enfermedades de gravedad variable, que en los dos primeros casos producen un exantema, mientras que las paperas producen inflamación de las glándulas salivares. Estas enfermedades eran muy comunes en el siglo pasado entre niños y pueden producir complicaciones severas: neumonía, convulsiones, daño cerebral, orquitis e incluso muerte. La vacuna frente a ellas es una forma combinada llamada "triple

vírica”, que se administra en dos dosis, la primera a los 12 meses y la segunda entre el segundo y el cuarto año de edad.

VARICELA (VAR)

El virus de la varicela es muy contagioso en niños, en los que produce una enfermedad exantemática, generalmente leve, que no suele causar complicaciones. Sin embargo, si la infección se produce en mujeres embarazadas durante el primer trimestre de gestación, puede producir grandes malformaciones fetales. La vacuna se administra en dos dosis dentro del calendario vacunal en niños, y tiene una gran efectividad.

VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

La infección por el virus de papiloma humano es la causante de lesiones cancerosas genitales en ambos sexos, además de ser el principal causante de cáncer de cérvix. El virus, del que existen muchos tipos, se transmite por contacto sexual por portadores, en muchos casos asintomáticos. Desde hace una década se viene realizando esta vacunación a las niñas de 12 años con la intención de prevenir el cáncer cervical, verrugas genitales y lesiones precancerosas. Asimismo, el CAV recomienda vacunar también a los niños de la misma edad para disminuir la tasa de infección. Las vacunas que se utilizan en la actualidad contra este virus confieren una protección superior al 95% para los serotipos incluidos en las vacunas actualmente disponibles (2 en un caso y 4 en el otro). Están en desarrollo nuevas vacunas que van a incluir hasta 9 serotipos, lo que va a ampliar el margen de protección tanto para serotipos con potencial oncológico como para otros serotipos asociados solo a verrugas genitales.

ROTAVIRUS (RV)

El rotavirus es muy contagioso y causa gastroenteritis, generalmente leves en países desarrollados, pero que pueden ser graves si afectan a niños muy pequeños o si produce deshidratación, hecho frecuente en países con deficientes condiciones sanitarias. La vacunación se inicia muy temprano (entre las 6 y 12 semanas de vida) y se recomiendan entre dos a tres dosis de vacuna en los 6 primeros meses de edad. Los beneficios de esta vacunación son importantes, al disminuir muy notablemente el riesgo a padecer trastornos relacionados con la gastroenteritis en niños lactantes y de corta edad. Actualmente esta vacuna no se encuentra incluida en el calendario vacunal español. Sin embargo, el CAV recomienda la vacunación frente a este virus desde el año 2008. A fecha de junio de 2016, 81 países en todo el mundo han introducido esta vacuna en sus calendarios vacunales.

GRIPE

Es una enfermedad viral muy contagiosa que infecta las vías respiratorias y causa una afectación general con fiebre, dolores musculares y articulares, astenia, etc. La vacunación se recomienda en personas con riesgo de padecer complicaciones o a aquellos grupos que se encuentren en contacto con los grupos de riesgo y puedan transmitirla (fundamentalmente personal sanitario). También se deben vacunar aquellas personas mayores de 65 años, con especial énfasis en aquellas que viven en instituciones como residencias de ancianos. En la página web del MSSSI se detallan las características de las campañas de vacunación frente a la gripe.

La inmunidad conferida por la vacuna antigripal va disminuyendo con el tiempo y, además, los virus circulantes cada año pueden ser distintos debido a su alta tasa de mutación. Esta

es la razón por la que la vacuna de la gripe queda obsoleta tras cada invierno. Cada año los expertos de la OMS en el mes de febrero analizan las características de las cepas de los virus circulantes ese año y comunican a las empresas farmacéuticas cuáles deben incluirse en la siguiente campaña vacunal. Las empresas farmacéuticas las preparan rápidamente, de forma que la EMA pueda autorizarlas para su utilización en las campañas de vacunación anuales que comienzan en los últimos meses del año. Esto supone un gran esfuerzo por parte de todas las instituciones y profesionales implicados (virólogos, epidemiólogos, compañías farmacéuticas), ya que en el periodo de meses se debe realizar la selección de las cepas de los virus gripales, su producción, su autorización y finalmente su comercialización y distribución de una nueva vacuna para cada temporada gripal. Los virus de la gripe seleccionados se producen en enormes cantidades mediante su crecimiento en huevos de gallina embrionados. Tras su purificación se fragmentan y se purifican únicamente las proteínas inmunogénicas que se incluyen en la vacuna. Muy recientemente, y para evitar alergias a posibles contaminantes procedentes del huevo, se han desarrollado vacunas a partir de virus crecidos en cultivos celulares.

ENLACES RELACIONADOS CON LA VACUNACIÓN A DIFERENTES EDADES

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica>

<http://vacunasaep.org/documentos/vacuna-tosferina-embarazadas-documentos-divulgativos-de-consenso>

<http://vacunasaep.org/documentos/manual>

<https://www.ontario.ca/page/vaccines>

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prev-Promocion/vacunaciones/recoVacunasEspana.htmo>

<http://espanol.vaccines.gov/qui3n-y-cu3ndo/19cz/>

<http://www.cdc.gov/vaccines/index.html>

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00023141.htm>

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/enfmeningocócica.htm>

<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles>

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS. MITOS Y ERRORES SOBRE VACUNACIÓN

Como ocurre con cualquier medicamento, la autorización para la comercialización de una vacuna está sometida a rigurosos controles de todo tipo, incluyendo varios niveles de ensayos clínicos imprescindibles antes de obtener el permiso para su venta y administración. Los estudios de bioseguridad se desarrollan desde el momento en que se plantea la generación de una nueva vacuna, y se continúan estudiando sus resultados entre la población ya vacunada. La seguridad de vacunas se enfrenta a retos particulares, que pueden depender de las características individuales de las personas a las que se administran y que pueden hacerlas más sensibles a las vacunas. Por ejemplo, los individuos inmunodeprimidos no pueden recibir vacunas preparadas con patógenos vivos, debido a la debilidad de su sistema inmunitario. Existen otras posibles condiciones menos estudiadas por el momento; por ejemplo, existen estudios no concluyentes todavía que indican que niños con ciertas enfermedades metabólicas graves podrían ser más susceptibles de padecer efectos secundarios tras ser vacunados. Asimismo,

también se están desarrollando en la actualidad estudios que buscan una posible predisposición genética para desarrollar algún efecto secundario frente a las vacunas. Además, al ser fármacos utilizados en campañas que afectan a un elevado número de personas, existen diferentes organismos nacionales e internacionales encargados de la vigilancia y seguimiento del resultado de las campañas de vacunación en diferentes partes del mundo, con especial énfasis en las campañas desarrolladas en los países en desarrollo y con bajos recursos. La OMS cuenta con el Comité de Vigilancia Global en Seguridad de Vacunas (GACVS), cuya responsabilidad principal es la de realizar un seguimiento global de las campañas de vacunación a corto y medio plazo, dando asesoramiento científico a la propia OMS sobre la seguridad de las vacunas utilizadas en la actualidad. Hay además otras instituciones dedicadas a evaluar posibles efectos adversos de vacunas específicas, como por ejemplo la red "Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication Consortium", que se dedica al estudio de posibles efectos adversos de la vacuna contra la gripe en todo el mundo.

Frente a estos nuevos retos, investigadores de todo el mundo siguen mejorando los procedimientos de producción de las vacunas, para que las nuevas versiones de estas sean más seguras e igual de eficaces. Un ejemplo de esta nueva línea de trabajo consiste en la producción de la vacuna de la gripe a partir de cultivos celulares, en lugar de ser producidas en huevos de gallina. Este nuevo procedimiento implica una reducción de posibles reacciones alérgicas a las proteínas del huevo, sin afectar a la efectividad de la vacuna.

Hay que recordar que las vacunas son productos que inducen efectos biológicos en nuestro organismo y que tienen un beneficio abrumadoramente positivo frente a los riesgos que pueden suponer. Estos efectos secundarios pueden producirse al administrar cualquier medicamento, y aunque los de las vacunas son generalmente leves, las infrecuentes reacciones

adversas graves que se pueden producir cuentan con una gran proyección mediática, y existen grupos sociales con una sensibilidad creciente respecto a los posibles efectos adversos de las vacunas, así como la utilidad de continuar con las campañas de vacunación, debido a que, al menos en los países desarrollados, los ciudadanos viven en un entorno donde las grandes epidemias ya nos resultan ajenas y lejanas a nuestra rutina diaria. Frente a esto, cabe destacar que en todo el mundo diversas sociedades médicas y científico-sanitarias se han posicionado claramente a favor de las campañas de vacunación, elaborando informes, divulgando charlas y realizando talleres que permiten participar y entablar una comunicación más directa entre la sociedad y los profesionales (en nuestro país, la Sociedad Española de Pediatría, Sociedad Española de Inmunología, Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, entre otras).

Las redes sociales y algunos medios de comunicación poco rigurosos se han hecho eco de mitos y rumores relacionados con la seguridad de las vacunas, historias que no cuentan con una base contrastada. Entre ellos cabría destacar:

No es cierto que ‘Las vacunas presentan efectos adversos y efectos secundarios a largo plazo’

Cuando nos vacunamos, la inmensa mayoría de las veces no sucede nada y nos olvidamos sin más. Sin embargo, en algunas personas puede darse una reacción local, generalmente de poca importancia, como por ejemplo hinchazón en el punto de inyección e incluso unas décimas de fiebre. Las raras veces que se produce un efecto secundario algo más grave se estudia de forma específica y exhaustiva. Lejos de sentir desconfianza, la ciudadanía debería ser consciente del alto grado de control a los que se ven sometidos estos protocolos de vacunación. Asimismo, la sociedad tiene el derecho de recibir explicaciones claras y

con base científica por parte de las autoridades competentes ante los casos de efectos no deseados relacionados con las campañas de vacunación. De esta forma se conocerían rápida y claramente por el conjunto de la población, pues los grandes grupos de presión antivacunas suelen utilizar estas situaciones de alarma para difundir bulos y rumores en las redes sociales y medios de comunicación sin ninguna base contrastada. Asimismo, es importante señalar que enfermedades de las que hoy estamos prácticamente liberados (polio, sarampión, difteria, tétanos, etc.) producían complicaciones muy importantes en las personas que las padecían, y hoy en día la mayoría de la población las ha olvidado o nunca las ha conocido. Así, conviene recordar que padecer la polio puede causar parálisis en las extremidades, que el sarampión puede causar encefalitis y ceguera y algunas de las enfermedades, cuyos efectos son prevenibles con la vacunación, pueden causar la muerte.

No es cierto que 'El síndrome de muerte súbita del lactante puede estar causado por la vacuna combinada (difteria, tétanos, tosferina y poliometilitis)'

El síndrome de muerte súbita del lactante es la muerte repentina e inesperada de un niño menor de un año aparentemente sano y que tras la autopsia no se encuentra causa fisiológica alguna relacionada con el deceso. Ocurre en bebés vacunados y no vacunados, de tal manera que diversos estudios no han encontrado ninguna relación causal entre la administración de las vacunas y dicha muerte súbita infantil.

No es cierto que 'A los niños se les vacuna frente a muchas enfermedades en edades muy tempranas'

Las enfermedades prevenibles por vacunación pueden causar enfermedad grave e incluso la muerte de los niños, por tanto existe una necesidad sanitaria real para vacunar cuanto antes a los niños y protegerles de este grave peligro. Por ello, las

vacunas se administran en cuanto el SI está mínimamente preparado para responder ellas aun cuando no esté totalmente desarrollado y sean necesarias varias dosis de vacunación. Diversos estudios han demostrado que no hay ningún beneficio en retrasar el calendario de vacunación y, por el contrario, un retraso en el mismo aumentaría la posibilidad de infección. Además, las vacunaciones tempranas no se encuentran asociadas a un mayor número de neuropatías. Esta ha sido la razón para mantener los calendarios durante el primer año de vida. Sin embargo, es cierto que los niños responden peor en este periodo, por lo que se hacen necesarias varias dosis de vacunación.

No es cierto que 'Las vacunas contienen mercurio'

Después de décadas de uso en cientos de millones de personas no existe ninguna evidencia que avale la idea de que el timerosal (un compuesto orgánico que contiene etil-mercurio y que se añadía hace años de forma generalizada como conservante en las vacunas para evitar que pudieran contaminarse con otros microbios patógenos) tuviera riesgo alguno para la salud. Sin embargo, desde el año 1999 la cantidad de timerosal en las vacunas ha ido disminuyendo progresivamente hasta eliminarlo completamente en algunas de ellas, o bien reducirlo a cantidades no significativas. En la actualidad ninguna vacuna para niños registrada en España contiene timerosal. Y por otro lado, hay que recordar que las cantidades de mercurio en las vacunas eran mínimas, menores de las que ingerimos en algunos alimentos cotidianos como el pescado.

No es cierto que 'Las vacunas causan autismo'

En 1998 se publicó un estudio en la prestigiosa revista *Lancet* que sostenía una posible relación entre la vacuna triple vírica (contra sarampión, paperas, rubeola) y el autismo. Posteriormente se demostró que este estudio contenía datos falsos, por

lo que fue retirado de la revista. Desde entonces se han realizado numerosos estudios en todo el mundo que han descartado cualquier relación entre autismo y vacunación.

No es cierto que 'Las vacunas ya no hacen falta'

Las mejoras higiénicas y sanitarias de los países desarrollados han ayudado muchísimo a protegernos de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, muchos de los agentes infecciosos peligrosos siguen existiendo en nuestro entorno, independientemente del nivel de limpieza que consigamos. Por ello, si el conjunto de la población deja de vacunarse, enfermedades que hoy día son extremadamente raras, como la polio y el sarampión, reaparecerían rápidamente y causarían un importante problema sanitario, tal y como demuestran los brotes recurrentes que aparecen en los países en desarrollo donde las tasas de vacunación son bajas o incluso en comunidades aisladas de los países más desarrollados. Podemos darnos cuenta del éxito que han tenido las campañas de vacunación en España, junto a las mejoras higiénicas y sanitarias, revisando la evolución de la tasa de mortalidad infantil en España, que ha pasado de 18,89 defunciones por cada mil niños nacidos en 1975 hasta a 2,66 en 2015, según datos recogidos del Instituto Nacional de Estadística.

No es cierto que 'La vacuna frente al papiloma no es segura'

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de transmisión sexual que está implicado en el desarrollo de diferentes tipos de cáncer genital, tanto en mujeres como en varones. Existen muchos serotipos diferentes de este virus, pero solo algunos de ellos colonizan células humanas. Desde el año 2006 se han iniciado las campañas de vacunación con un preparado que incluye 2 serotipos o con otro preparado que incluye 4 serotipos (VPH₄ y VPH₂) en niñas entre 13 y 17 años. El seguimiento realizado en Estados Unidos de las niñas vacunadas en el periodo 2006-2011 no ha encontrado evidencia alguna de

efectos secundarios apreciables asociados a la administración de la vacuna. De hecho, desde el año 2011 se ha autorizado la utilización de la vacuna VPH₄ también en varones de entre 9 y 26 años. En 2014, el Comité de evaluación de prácticas de inmunización del Centro de Control y prevención de enfermedades de Estados Unidos (CDC por sus siglas inglesas) reevaluó la seguridad de la vacuna y emitió un nuevo informe en el que se concluyó que los efectos adversos serios eran menores del 0,1% de los vacunados, y este valor no era diferente entre el grupo de vacunados y los niños que no habían recibido la vacuna, por lo que se mantiene desde entonces la recomendación de vacunar a niñas y niños a la edad de 11-12 años. Las campañas en distintos países desde el año 2006 han permitido vacunar en el mundo a más de 63 millones de niñas frente a la vacuna VPH₄ y a 19 millones contra con la VPH₂. En varios países se produjo la aparición de enfermedad neurológica grave (que en casos muy raros llevó al coma y muerte) en algunas niñas que se habían vacunado recientemente, lo que causó gran alarma entre la población y tuvo una gran proyección mediática. Sin embargo, los estudios realizados por los sistemas de farmacovigilancia nacionales y la EMA concluyeron en 2016 que los datos no apoyaban un nexo causal entre la vacunación y la aparición de estos cuadros, ya que casos similares se habían producido también en adolescentes de edad similar que no habían sido vacunadas. Sin embargo, es cierto que la introducción de esta vacuna de forma generalizada fue discutida en España, al incluir únicamente algunos tipos de VPH (en teoría el 70%), pero no proteger frente a otros que también pueden ocasionar cáncer de cérvix. Pero incluso así, la valoración riesgo/beneficio es tal que las autoridades sanitarias y científicas europeas y españolas recomiendan la utilización de la vacuna: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Asociación Española de Vacunología (AEV), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (Semergen), Sociedad Española de Médicos

Generales y de Familia (SEMG) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

ENLACES RELACIONADOS CON LA BIOSEGURIDAD DE LAS VACUNAS

<https://www.healthychildren.org/English/safety-prevention/immunizations>

<http://www.vaccinateyourbaby.org/safe/research.cfm>

http://www.who.int/vaccine_safety/en/

http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/en/

<https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-benefits>

<https://brightoncollaboration.org/vaesco.html>

Las campañas de vacunación masivas en el mundo han permitido la erradicación de un patógeno tan letal como el de la viruela y en numerosos países (generalmente los que disponen de más recursos) se ha conseguido controlar hasta niveles muy bajos, o incluso casi indetectables, otros virus y bacterias peligrosos para la salud humana. Ello ha hecho posible salvar la vida de miles de millones de personas a lo largo de las pocas décadas que han pasado desde su implantación, y han contribuido a aumentar significativamente la esperanza de vida de los seres humanos. Este más que extraordinario logro permite asegurar, sin ningún género de duda, que las vacunas han sido y siguen siendo en la actualidad una de las principales y más efectivas herramientas sanitarias de las que disponemos para mejorar la salud de la humanidad.

La gran paradoja es que este indiscutible éxito de las vacunas puede estar actualmente convirtiéndose en su peor enemigo a la hora de erradicar definitivamente diferentes enfermedades infecciosas. Y esto es así porque en los países más

avanzados del mundo occidental, la gran mayoría de la población adulta, así como todos los adolescentes y niños, no han conocido nunca los estragos de una epidemia mortal. Además, a diferencia de lo que ocurre todavía hoy en ciertos países en desarrollo, por las calles de las ciudades o pueblos de los países industrializados no vemos a personas con las cicatrices que dejaba por todo el cuerpo el haber sobrevivido a la más que peligrosa viruela o con deformidades en piernas o brazos debidas al virus de la polio, virus que daña al sistema nervioso que en la actualidad sigue únicamente activo en zonas deprimidas de Afganistán, Pakistán y Nigeria afectando a unas pocas decenas de personas.

Por todo ello, la ciudadanía de las sociedades más desarrolladas tiende a asumir, de manera más o menos inconsciente, que el peligro ya ha pasado y que las epidemias son cosa de los libros de historia. Por tanto, si la sensación de peligro es baja o prácticamente inexistente para una gran parte de la población, la pregunta que surge es evidente: ¿por qué es necesario seguir vacunando si no nos afectan estas enfermedades? Esto justifica, junto con el desinterés o la simple ignorancia, que en los países occidentales más avanzados esté aumentando el número de personas que dejan de vacunar a sus hijos, con el consiguiente peligro que esto conlleva. Además, en la actualidad el problema se agrava en este mundo globalizado, en el que una persona puede viajar de un extremo al otro del planeta en menos de un día, ya que los distintos países están tan interconectados que las bacterias o los virus pueden saltar océanos y cruzar continentes en unas pocas horas de vuelo en avión.

En este contexto, el sarampión puede ser un buen ejemplo para visualizar la compleja situación actual. El virus del sarampión provoca una enfermedad que se caracteriza por afectar generalmente a niños y que causa un exantema típico en piel y mucosas, acompañado además por fiebre y un debilitamiento general que puede derivar en una afectación sistémica con

grave riesgo de muerte. Este virus tiene un periodo de incubación de entre 4 y 12 días, durante los cuales aunque el individuo no presenta síntomas es sin embargo contagioso. De hecho, este virus presenta una elevada tasa de contagio de manera que, en la práctica, toda persona expuesta al mismo acaba siendo infectada. Según datos de la OMS, la infección por el virus del sarampión produce complicaciones graves como neumonía en el 5% de los afectados y encefalitis en aproximadamente uno de cada 2.000 enfermos, presentando también una tasa de mortalidad de alrededor de 1 persona por cada 3.000 afectados en países desarrollados, aunque en los que hay un elevado nivel de malnutrición, junto con unos servicios sanitarios más deficientes, las muertes aumentan hasta un 10% de los niños infectados. Para calcular el impacto social de las vacunas se puede tomar esta situación como ejemplo estadístico. Supongamos un país desarrollado similar a España, en el que sus 46 millones de habitantes no hubieran sido inmunizados preventivamente frente al sarampión. En ese caso, ante una infección de la población por sarampión, alrededor de 2,3 millones de ciudadanos sufrirían una neumonía, unos 23.000 enfermos desarrollarían encefalitis (que pueden dejar secuelas graves) y más de 15.000 niños podrían haber fallecido. Independientemente de la tragedia que implica este último supuesto, es fácil imaginar el aumento del gasto sanitario que significarían millones de niños enfermos: consultas de pediatría, urgencias, atención hospitalaria colapsada, millones de horas de trabajo perdidas por los padres, etc.

A nivel mundial, a día de hoy únicamente alrededor del 75% de la población infantil está vacunada contra el sarampión, por lo que más de 120.000 personas mueren al año en los países menos desarrollados (aquellos en donde no llega la vacuna) debido a la infección por este virus. Y aunque los esfuerzos en estas últimas décadas han sido muy importantes (en 1980 el número de fallecidos al año en el mundo por sarampión superaba los dos millones y medio de personas), es más que

evidente que se necesita urgentemente una campaña para la erradicación global, comandada por la OMS, similar a la que terminó con la viruela y está cerca de erradicar la polio. Esto sería posible porque también en este caso el ser humano es el único hospedador del virus y, por tanto, la vacunación masiva de todos los habitantes del planeta permitiría eliminarlo totalmente. Y como ocurrió en el caso de la viruela, pasados unos años se podría dejar de vacunar a las futuras generaciones. Hay que considerar que entre las causas por las que esta enfermedad sigue manteniéndose muy activa en los países del tercer mundo, se encuentra la falta de visión de los gobernantes de los países más avanzados, que parecen no entender que el dinero invertido hoy en eliminar el virus de los países pobres de Asia o África evitaría a la larga tener que continuar vacunando a todos los ciudadanos en el futuro.

A diferencia de lo que ocurre en países en vías de desarrollo, en el mundo occidental, y gracias a las campañas de vacunación iniciadas en los años sesenta del siglo pasado, la infección por el virus del sarampión casi no tiene incidencia, y por tanto se ha extendido entre muchas personas la idea subjetiva de que se trata de un virus poco peligroso frente al que no merece la pena vacunar. En algunos de estos países el sarampión está resurgiendo por la resistencia a vacunarse por parte de dos colectivos muy diferentes.

En primer lugar, existen algunas comunidades pertenecientes a las más variadas confesiones que mezclan peligrosamente el desconocimiento hacia los hechos científicos y sus implicaciones con el uso de los más modernos medios de transporte para diseminar todo tipo de virus. Y un ejemplo real de las consecuencias de no vacunar contra el sarampión en el mundo occidental se produjo en Holanda, nación en la que habita una minoría ultraortodoxa perteneciente a la Iglesia reformada neerlandesa, cuyos miembros son muy reacios a la vacunación. Entre los años 2013 y 2014 se produjo un brote de

sarampión entre este colectivo que se mantuvo activo durante todo un año. La epidemia fue expandiéndose hasta que finalmente pudo ser controlada únicamente cuando las autoridades sanitarias convencieron a los dirigentes locales de la absoluta necesidad de la vacunación. El resultado final fue que más de 2.700 personas de esta comunidad enfermaron y los servicios médicos tuvieron que tratar a cerca de 400 personas por las más variadas complicaciones (encefalitis, neumonía u otitis): 199 de los infectados fueron atendidos en sus casas, pero los 181 pacientes de mayor gravedad fueron ingresados en un centro hospitalario hasta su recuperación varias semanas después. Uno de estos pacientes tuvo que ser mantenido en el hospital recibiendo cuidados altamente especializados durante 8 meses, a causa de una grave encefalitis provocada por la infección. Además, otro de los pacientes, un niño de corta edad, falleció a causa de diversas complicaciones. Cuando finalmente se pudo controlar este brote infeccioso, las autoridades sanitarias analizaron los gastos ocasionados por esta epidemia. La factura médica ascendió a más de 4,2 millones de euros, dinero que podía haberse ahorrado en un país desarrollado en el que la vacuna está accesible con un coste de unos pocos euros por persona. Además, hay que tener en cuenta que en este estudio económico no se pudieron cuantificar ni el sufrimiento padecido por pacientes y sus familiares ni la alarma social que acabó extendiéndose a todo el país y que hizo aumentar significativamente el número de consultas médicas de personas que no estaban infectadas por el virus del sarampión.

Otro caso reciente ocurrió entre la comunidad llamada "amish", pequeño grupo etnorreligioso que habita en algunas regiones de los Estados Unidos, y que por su particular modo de vida anclado en la era preindustrial y su aislamiento demográfico y cultural no se vacunan. Sin embargo, este grupo realiza labores de evangelización en diversos países. Así, hace unos años, misioneros de esta creencia viajaron a Filipinas y, a su regreso a los Estados Unidos, uno de los integrantes retornó

infectado de sarampión, enfermedad que sigue siendo muy habitual en el archipiélago filipino. Como el sujeto todavía no presentaba síntomas (por estar en periodo de incubación), retomó sus quehaceres cotidianos en su comunidad y acabó diseminando rápidamente el virus entre familiares, amigos y vecinos, personas todas ellas que no estaban vacunadas.

Y el segundo foco de resistencia a la vacunación es la aparición de la denominada "medicina holística", que engloba un conjunto muy variado de pseudoterapias sin base científica que están fundadas en la supuesta capacidad de sanación del propio organismo, y cuya única propiedad terapéutica conocida es el efecto placebo. Esta errónea filosofía está cada vez más extendida entre algunas personas que desconocen (y a veces hasta niegan) la existencia de virus y bacterias. Estas personas creen además que las enfermedades son únicamente el resultado de la pérdida de un inexistente equilibrio "natural", por lo que consideran las vacunas innecesarias, y a veces hasta dañinas, y por tanto se niegan a vacunar a sus hijos. Este razonamiento está además basado en la subjetiva experiencia de vivir en un mundo, como es el occidental, en el que gracias precisamente a las vacunas se han eliminado o controlado muchas enfermedades infecciosas antes habituales. Al final, todo ello está produciendo como resultado que las tasas de vacunación están disminuyendo, lenta pero progresivamente, en ciertas zonas de países desarrollados, como ocurre en Australia o los Estados Unidos. Es por ello que las autoridades sanitarias de diferentes naciones están detectando un aumento de brotes epidémicos de enfermedades infecciosas como la tosferina, las paperas, la rubeola o el sarampión.

Por último, de nuevo conviene recalcar que estas enfermedades son muy fácilmente prevenibles con vacunas, y que sin vacunación se pone en riesgo la salud, e incluso a veces la vida, de la ciudadanía en general y de los niños más pequeños en particular, además de provocar un aumento de la factura sanitaria de los países afectados.

Las campañas de vacunación constituyen una de las mejores intervenciones sanitarias para promover la salud, y gracias a ellas se ha conseguido aumentar considerablemente las tasas de supervivencia infantil y la calidad de vida de la población en general, siendo una de las intervenciones sanitarias más exitosas a nivel global. Sin embargo, cada vez existe un mayor número de nuevas vacunas, siendo alguna de ellas de alto coste económico, por lo que se vienen desarrollando diferentes estudios fármaco-económicos que pretenden analizar la rentabilidad de la administración de las vacunas frente al beneficio que puede suponer para la población vacunada la eliminación de ciertas enfermedades. Existen dos grandes factores que justifican este tipo de estudios:

- Las restricciones en el gasto sanitario: desde la crisis de 2008, en toda la zona euro y en especial en España, los presupuestos dedicados al gasto sanitario han sufrido grandes recortes económicos.

- La acumulación de vacunas presentes en el mercado: los estudios financieros predicen en los próximos años un gran aumento en el mercado de las vacunas para la zona euro.

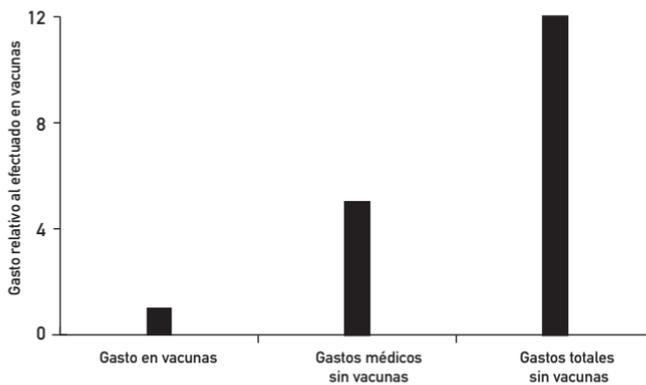
Estos estudios fármaco-económicos analizan factores tales como la eficacia en la *prevención de infecciones*, estudiando, por un lado, el coste que es necesario invertir, y por otra parte los *días laborables no perdidos por padecer una enfermedad*. En estos cálculos se cuantifican el coste económico directo e indirecto: días laborales perdidos, pérdida de productividad laboral, atención médica recibida, coste de antibióticos y otros medicamentos y, por último, *los años de vida ganados* al recibir vacunas. Este tipo de estudios suelen desarrollarse tanto por parte de los organismos públicos como de la industria farmacéutica, con objeto de valorar la implantación de nuevas vacunas que sustituyan a otras más antiguas, así como el desarrollo de nuevos protocolos de vacunación frente a otras enfermedades prevenibles o nuevas enfermedades infecciosas emergentes, así como para la evaluación de diferentes estrategias de vacunación. Así, diferentes estudios realizados en países desarrollados han demostrado que cada euro que se invierte en vacunas genera un ahorro de 3 euros en atención médica directa y este ahorro llega hasta 10 euros si se tienen en cuenta todos los gastos para la sociedad, como por ejemplo los días laborales perdidos tanto del paciente como de sus familiares más directos tal y como se muestra en la figura 7, basada en un estudio que analizó la relación coste/beneficio de las vacunas en Estados Unidos entre los años 2005 y 2009.

Asimismo, hay que tener en cuenta que, si no se vacunara a la población, aumentaría mucho tanto el número de enfermos que acudirían a los servicios de atención primaria como las hospitalizaciones de los pacientes más graves, de tal manera que en ausencia de vacunas se tendría que contratar un mayor número

de médicos tanto de familia como especialistas y también habría que construir más hospitales para poder atender este volumen de pacientes. Medidas que necesariamente harían aumentar todavía más el gasto sanitario de cualquier país.

FIGURA 7

COMPARATIVA DE GASTOS EN LA APLICACIÓN DE VACUNAS



FUENTE: [HTTP://PEDIATRICS.AAPPUBLICATIONS.ORG/CONTENT/EARLY/2014/02/25/PEDS.2013-0698](http://PEDIATRICS.AAPPUBLICATIONS.ORG/CONTENT/EARLY/2014/02/25/PEDS.2013-0698).
ELABORACIÓN PROPIA.

Estos estudios fármaco-económicos, realizados en países en vías de desarrollo en diferentes partes del mundo, apoyan muy fuertemente la implantación de políticas sanitarias de vacunación infantil similares a las desarrolladas en países occidentales. El importante gasto económico que es necesario invertir compensa a medio y largo plazo, pues determina una gran mejora en términos macroeconómicos, en la calidad de vida y en que genera ahorro final en el gasto sanitario. En el caso de países desarrollados englobados en la zona euro, los datos muestran un coste-rendimiento adecuado en las políticas llevadas a cabo en la actualidad, y sugieren la ampliación de los protocolos de vacunación a personas mayores de 50 años en algunas patologías como la gripe, la neumonía y el herpes zoster.

En resumen, las vacunas son una de las mejores inversiones que puede realizar un país tanto desde el punto de vista sanitario y de salud pública como del social y económico, ya que además de mantener a la población sana y protegida de enfermedades, se disminuye no solo los costes en vidas humanas salvadas, sino también los costes económicos para el sistema sanitario, y tiene un efecto positivo en la economía. Esto es así porque se reducen las visitas a los médicos de familia y a los servicios de urgencia de los hospitales, así como los costes en la medicación al padecer enfermedades prevenibles. Además, se disminuyen drásticamente los días de ausencia en escuelas y en el trabajo necesarios para recuperarse de la enfermedad, tanto de las personas enfermas como de los familiares que se encargan del cuidado de estos enfermos.

EFFECTOS BENEFICIOSOS AÑADIDOS DE LAS VACUNAS: EL CASO DEL SARAMPIÓN

Cada vacuna es diseñada para combatir específicamente a un patógeno determinado, de tal manera que desde finales del siglo XVIII, cuando el médico inglés Edward Jenner ideó la correspondiente a la viruela, hasta la actualidad se han desarrollado vacunas contra 30 patógenos humanos diferentes: 17 virus y 13 bacterias. Sin embargo, una de ellas ayuda además a combatir una multitud de otros patógenos diferentes.

El virus del sarampión, del ya se ha hablado en el capítulo 7, produce una enfermedad muy contagiosa, que en países desarrollados presenta una tasa de mortalidad de alrededor de un deceso por cada 3.000 infectados. Además, este virus puede ser muy peligroso en pacientes inmunodeprimidos, de los que cada vez existen más en los países desarrollados gracias a las ya más que comunes terapias avanzadas, como es el caso de los trasplantes de órganos o los tratamientos oncológicos. En estos casos, según la OMS, la tasa de mortalidad por sarampión se dispara hasta un terrible 30% de los pacientes infectados. Por todo ello, es más que evidente que la vacuna desarrollada contra

este patógeno salva todos los años la vida de millones de personas desde el año 1964, fecha en la que empezó a estar disponible para su uso generalizado.

FIGURA 8

NIÑO ENFERMO DE SARAMPIÓN



FUENTE: CENTRO DE CONTROL DE ENFERMEADES.
ATLANTA, ESTADOS UNIDOS.

Curiosamente, desde el inicio de las campañas de vacunación que adoptaron los primeros países para combatir el sarampión, se observó un dato epidemiológico muy llamativo. Las estadísticas sanitarias indicaban que, tras la introducción de la vacuna contra este virus, se producía una fuerte reducción tanto de la morbilidad (es decir, la proporción de personas que enfermaban) como de la mortalidad general en la población infantil que ya había sobrevivido en años anteriores a la propia infección por el virus del sarampión. Esta reducción de la mortalidad era más evidente cuanto menos desarrollado era el país en cuestión. Así, según diversos estudios epidemiológicos, la reducción de mortalidad infantil oscilaba entre un 30% y un

más que importante 50% en aquellos países de escasos recursos, llegando a ser de hasta un impresionante 90% de descenso de muertes infantiles en las naciones más decaídas del tercer mundo, por ejemplo, aquellas sujetas a hambrunas periódicas. De tal manera que, tras el análisis de los datos de numerosos países, la propia OMS ha indicado que la vacuna contra el sarampión (hay que recordar que tiene un precio actual de menos de 1 euro por persona) ha sido una de las intervenciones más exitosas en salud pública mundial emprendidas por la humanidad.

Estos datos, corroborados en múltiples países a medida que la vacunación contra el sarampión fue adoptándose de manera sucesiva, no concordaban con las tasas de mortalidad directa debida al propio virus del sarampión. Esto parecía indicar que, tras introducir la vacuna a una comunidad determinada, los niños simplemente enfermaban y morían mucho menos de cualquier otra enfermedad, por lo que desde hace décadas se venía sospechando que esta vacuna produce algún tipo de efecto protector inespecífico y generalizado frente a otros patógenos.

En los últimos años diversos grupos de investigación han analizado esta situación y, mediante estudios con macacos infectados experimentalmente, han llegado a la conclusión de que la infección natural por el virus del sarampión daña al SI del enfermo, de tal manera que se produce una "amnesia" de las defensas de aquellos pacientes que se han recuperado de la infección por sarampión, que olvidan cómo responder adecuadamente frente a otros patógenos a los que están expuestos. Se calcula que este "olvido" inmunológico duraría alrededor de tres años, por lo que tras superar el sarampión esos niños quedarían debilitados frente a infecciones por parte de cualquier otro patógeno diferente con el que se contagiaran. Estos nuevos virus o bacterias afectan más a estos niños que han sobrevivido a la infección natural por parte del sarampión, cuyo SI está parcialmente inmunosuprimido y son los que en realidad les acaban

matando meses o años después. Por tanto la vacunación contra el sarampión, al permitir que el SI pueda eliminar más rápidamente a este virus que cuando se produce la infección natural, impediría que este patógeno dañara al SI, y así los niños no quedarían indefensos frente a la infección por otros microorganismos dañinos y se mantendrían protegidos de sufrir otras enfermedades infecciosas graves y mortales.

LAS VACUNAS NOS PROTEGEN A TODOS, INCLUSO A LOS NO VACUNADOS

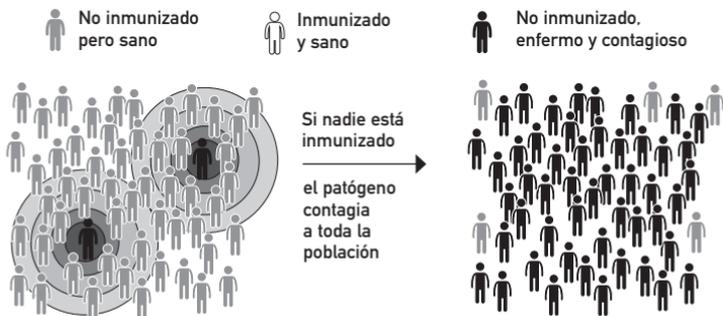
A diferencia de lo que ocurre con el resto de medicamentos y terapias médicas en las que la administración del compuesto es útil únicamente al paciente que está siendo tratado, si las vacunas son administradas adecuadamente tienen un beneficioso efecto secundario sobre el conjunto de la población, incluso sobre aquellos individuos que no han sido vacunados.

Para entender este sorprendente hecho hay que diferenciar entre inmunidad individual e inmunidad de grupo, analizando qué ocurre en un grupo de personas al ir variando el número de ellas que son inmunes (vacunadas o por haber padecido la enfermedad previamente) frente a la reaparición del patógeno causante de la infección.

En una primera situación en la que ninguna persona (o muy pocas) son inmunes, cuando un patógeno infecta a uno de ellos, este se convierte en un foco de infección para todos aquellos individuos que le rodean: familiares, amigos, compañeros de trabajo, vecinos, etc. Y así el patógeno va diseminándose

poco a poco por la población susceptible con el resultado de la aparición de un brote epidémico que puede afectar a la totalidad de la población original no vacunada tal y como se indica en la figura 9. El brote acabaría en el momento en el que todas las personas infectadas que sobrevivieran superaran la enfermedad, convirtiéndose en inmunes. Esto es lo que ocurría en las grandes epidemias que han arrasado poblaciones enteras a lo largo de la historia.

FIGURA 9
SITUACIÓN DE NO INMUNIZACIÓN DE LA POBLACIÓN

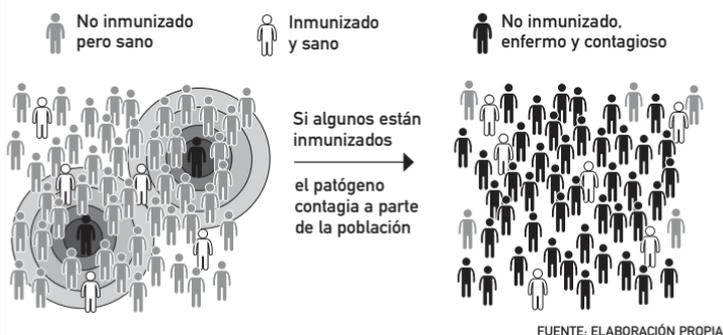


FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

En un segundo escenario, cuando únicamente unos pocos individuos de grupo están vacunados contra un patógeno en particular, al infectarse una o varias personas, obviamente solo los sujetos vacunados estarán a salvo de sufrir la enfermedad gracias a la *inmunidad individual* obtenida por la vacuna. Mientras tanto, los individuos no vacunados se irán contagiando progresivamente a medida que vayan entrando en contacto con personas infectadas con las que se relacionan habitualmente, apareciendo también un brote epidémico, aunque en este caso las personas vacunadas quedan a salvo, tal y como se muestra en la figura 10.

FIGURA 10

SITUACIÓN DE INMUNIZACIÓN MUY BAJA ENTRE LA POBLACIÓN

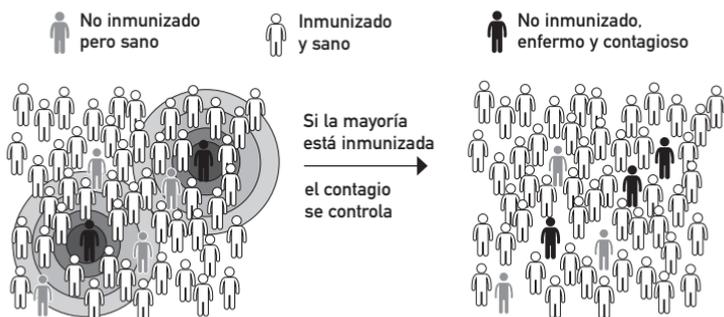


En un tercer escenario, a medida que aumenta la proporción de personas vacunadas (o que superaron con éxito la enfermedad), un individuo infectado tendrá cada vez menor probabilidad de relacionarse con personas susceptibles de enfermar, por lo que se dificulta la transmisión del agente infeccioso. De esta manera, cuando la gran mayoría de personas del grupo está vacunada o es inmune, los pocos individuos que no hayan sido vacunados pueden mantenerse a salvo de la enfermedad porque todas las personas que les rodean y con las que se relacionan actúan de “barrera” contra la transmisión del patógeno, tal y como se muestra en la figura 11. Es decir, que se crea una *inmunidad de grupo* capaz de proteger incluso a las personas no vacunadas. Esta inmunidad se produce tanto si el patógeno ha sido eliminado totalmente de la persona vacunada o si la vacuna disminuye la cantidad total de agente infeccioso, como ocurre en el caso de neumococos, meningococos o *Haemophilus*, en donde la disminución de estos patógenos en nasofaringe de los individuos vacunados es suficiente para dificultar o impedir la transmisión de persona a persona. Para que esta inmunidad de grupo sea efectiva el porcentaje de individuos vacunados en una población determinada debe ser superior al 90%. Y esta protección es particularmente relevante

para aquellas personas que por diversas causas médicas no pueden vacunarse (individuos que tienen el SI dañado, personas con patologías graves en las que se desaconseja la vacunación, niños antes de recibir las primeras vacunas) o aquellos individuos que no responden bien a la inmunización. Para todas estas personas en riesgo, la inmunidad de grupo es vital para su protección.

FIGURA 11

SITUACIÓN DE ALTA INMUNIZACIÓN ENTRE LA POBLACIÓN



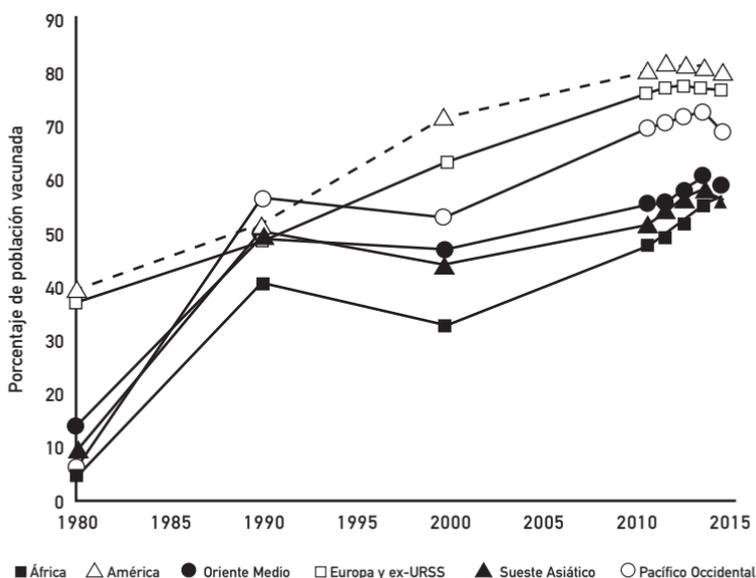
FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

Según datos oficiales de la OMS no hay en la actualidad ninguna región (en términos globales) del planeta con una cobertura de vacunados de más del 80%, tal y como se desprende de la figura 12. Sin embargo, la práctica totalidad de los países avanzados (Canadá, Estados Unidos, Europa Occidental, Japón, Corea del Sur, Taiwán, Singapur, Australia y Nueva Zelanda) presenta tasas nacionales de vacunación superiores al 90%, porcentajes que resultan suficientes para que la inmunidad de grupo proteja a todos sus ciudadanos.

Esta inmunidad de grupo es la que protege también a las personas que se niegan a vacunarse ellas mismas o a sus hijos, siempre y cuando estos individuos se encuentren en absoluta minoría dentro de la población, por lo que estos sujetos deberían comprender que su salud solo es posible gracias a la

altruista vacunación de los hijos de otras personas mucho más responsables y concienciadas que ellos. Pero si estos individuos contrarios a la vacunación comienzan a ser localmente más numerosos en determinadas zonas (un pueblo, ciudad o nación), no solo estarían poniendo en riesgo su propia salud y la de sus hijos, puesto que no dispondrán de inmunidad individual frente a ciertos patógenos, sino que además serían responsables de poner en peligro la vida de todas aquellas personas a las que no se pueda administrar la vacuna o en las que la vacuna no genere una RI adecuada.

FIGURA 12
PORCENTAJE DE VACUNACIÓN SEGÚN LA OMS



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA CON DATOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

Por otro lado, en el actual mundo globalizado se generan grandes movimientos humanos, como esos millones de personas emigrantes (algunos de ellos provenientes de naciones con

pocos recursos y por tanto con bajas tasas de vacunación) que buscan una vida mejor en los países más desarrollados, bien de manera legal o como inmigrantes ilegales, personas que podrían necesitar ser vacunadas para no alterar la situación sanitaria de los diferentes países de acogida. En el caso de España, tal y como se muestra en la tabla 5, de un número superior a los cuatro millones de inmigrantes algo más de 1,8 millones provienen de diferentes países de la Unión Europea, en donde más del 95% de la población está vacunada tal y como ocurre en España. En el resto de los países de origen de la inmigración española, las tasas de vacunación son superiores al 90% en 7 estados (China, Brasil, Rusia, Argelia, Cuba, Uruguay y Chile), mientras que en las otras 13 naciones el porcentaje de individuos vacunados es inferior al 90%; incluso en algunas de estas naciones el porcentaje de población vacunada es inferior al 80%. Por tanto, si los migrantes provenientes de estos países se localizan juntos en zonas concretas, podrían convertirse en un grupo de población de riesgo para padecer infecciones que consideramos prácticamente desaparecidas en el resto de la población nacional. Por el contrario, si estas personas se dispersan en comunidades más diversas con tasas de vacunación superiores al 90%, no supondrán ningún riesgo para el resto de los ciudadanos.

Por otra parte, hay que considerar el cada vez mayor número de turistas occidentales que viajan a países exóticos (por ejemplo, más de 90.000 españoles a la India o Filipinas anualmente), en los que también los sistemas sanitarios están menos desarrollados y hay enfermedades prevenibles por vacunación que siguen siendo endémicas. Estos viajeros, tras su retorno vacacional, pueden ser portadores de esos patógenos si no fueron previamente vacunados y convertirse después en focos infecciosos entre la población susceptible de su entorno, por lo que hay que extremar las medidas preventivas a tomar antes de realizar nuestras reservas de avión.

TABLA 5

TASAS NACIONALES DE VACUNACIÓN EN PAÍSES CON EMIGRACIÓN A ESPAÑA

PORCENTAJE DE POBLACIÓN VACUNADA	Nº DE INMIGRANTES EN ESPAÑA
MÁS DEL 95%	
España	
Unión Europea	1.798.000
China	167.000
Rusia	68.000
Cuba	46.000
Uruguay	27.000
Chile	27.000
90%-95%	
Brasil	74.000
Argelia	62.000
80%-90%	
Marruecos	706.000
Colombia	145.000
Bolivia	101.000
Argentina	73.000
Perú	71.000
Senegal	62.000
Nigeria	43.000
MENOS DEL 80%	
Ecuador	176.000
Ucrania	84.000
Pakistán	78.000
República Dominicana	75.000
Paraguay	69.000
Venezuela	48.000

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA CON DATOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA Y LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD CORRESPONDIENTES AL AÑO 2015.

En resumen, además de suponer un beneficio para la salud personal de cada uno de nosotros en particular, la vacunación es también un procedimiento que todo ciudadano concienciado y responsable debe llevar a cabo para beneficiar a aquellas personas que por una u otra causa de fuerza mayor de naturaleza médica no puedan ser vacunadas, como son los receptores de órganos y los pacientes oncológicos, o para aquellos individuos como los ancianos que pueden tener problemas de funcionamiento del SI y en donde las vacunas pueden ser menos efectivas, y también con los bebés, que deben cumplir cierta edad antes de poder recibir las vacunas, porque tal y como ha llegado a declarar la propia OMS: "A excepción del agua limpia, ningún otro factor, ni siquiera los antibióticos, ha ejercido un efecto tan importante en la reducción de la mortalidad".

ENFERMEDADES PARA LAS QUE SE NECESITAN CON URGENCIA PLANES GLOBALES DE VACUNACIÓN

Como ya se ha mencionado en capítulos previos, las mejoras higiénicas y nutricionales, junto con la introducción de campañas de vacunación, han llevado a un descenso muy importante en la incidencia de enfermedades infecciosas antes comunes en España. Así, enfermedades como la difteria, las paperas, el sarampión, la tuberculosis (TB), la malaria, etc., prácticamente nos resultan hoy ajenas y exóticas en las sociedades avanzadas. Otras enfermedades tales como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o la hepatitis son relativamente bien manejadas en países industrializados mediante medicamentos específicos, que han permitido controlar sus síntomas y complicaciones convirtiéndolas en enfermedades crónicas. Sin embargo, en los países menos desarrollados más de seis millones de personas mueren anualmente por malaria, TB o SIDA. Y a pesar de esta cifra, en la actualidad no existen vacunas aprobadas para la malaria y el SIDA, o en el caso de la TB es necesario mejorar la vacuna existente para que sea más eficaz en la población a la que afecta. Desde hace unos años, el Fondo

Global para la lucha frente al SIDA, la Tuberculosis y la Malaria (The Global Fund to fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria) cuenta con financiación especial para intentar reducir la mortalidad de estas enfermedades. A continuación repasamos brevemente la situación del desarrollo de vacunas frente a cada una de ellas.

TUBERCULOSIS

La TB es una enfermedad causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), que, como ocurre con los virus, es un patógeno intracelular obligado. La TB es muy contagiosa, ya que afecta inicialmente a los pulmones (aunque también puede afectar a otros órganos) y se transmite directamente persona a persona por inhalación de gérmenes expulsados al toser o estornudar. Mtb se mantiene a salvo de la destrucción en el interior de la célula infectada donde puede sobrevivir y persistir durante años sin producir síntomas. Las células infectadas son rodeadas por una acumulación de células del SI formando una barrera ("granuloma") a su alrededor, limitando así su diseminación por el cuerpo, pero dificultando su eliminación. Aproximadamente un tercio de la población mundial es portadora asintomática del Mtb. Un 10% de estas personas desarrollará la enfermedad en algún momento, sobre todo en el caso de inmunosupresión (por confección por VIH o por otras causas), malnutrición, diabetes, etc.

A nivel mundial la TB es todavía hoy una de las 10 enfermedades que causan mayor número de muertes, concentradas sobre todo en países en desarrollo, ya que se considera una enfermedad asociada a la pobreza. Los datos de la OMS para 2015 son dramáticos: 10,4 millones de personas contrajeron TB (un millón de los cuales eran niños), causando la muerte de 1,8 millones (de ellas unos 170.000 niños). En el caso de pacientes

inmunosuprimidos (en particular con SIDA), 400.000 murieron por TB en 2015, lo que supone que un tercio de las muertes en pacientes con SIDA se debe a la TB. La TB es una enfermedad tratable, que sin tratamiento, resulta mortal en más del 45% de los casos. Aunque los medicamentos utilizados son eficaces, son también muy tóxicos, por lo que muchos pacientes abandonan el tratamiento. Esta es la principal causa de que casi medio millón de personas sean portadoras de *Mtb* multiresistentes a los antimicrobianos. Por otro lado, el perfeccionamiento en el diagnóstico y en el acceso al tratamiento ha producido un dato esperanzador: desde el año 2000 se han salvado casi 50 millones de personas de morir por TB.

En el año 2014 la OMS se fijó como objetivo reducir un 90% de casos de TB en el año 2035 (“WHO’s End TB Strategy”). Sin embargo, las campañas de vigilancia indican que la incidencia está disminuyendo mínimamente desde el año 2000 (tan solo un 1,5% anual), lo que hace difícil que se alcance el mencionado objetivo. Por ello, es necesaria la introducción de herramientas más eficaces para prevenir, diagnosticar y tratar la TB, incluyendo el desarrollo de nuevas vacunas.

LA VACUNA DE TUBERCULOSIS: LA BCG

En el siglo XIX y primera mitad del XX la TB era una enfermedad muy común en todo el mundo y causaba una gran mortalidad. En 1882 Robert Koch descubrió por primera vez el bacilo *Mtb*. Poco después se identificaron otras especies del mismo género, como *Mycobacterium bovis* (*Mb*), causante de TB en ganado vacuno y en otros animales, incluyendo humanos. El cultivo de un aislado de *Mb* comenzó en 1904 y, después de 13 años de cultivo en el laboratorio, los investigadores Albert Calmette y Camille Guérin obtuvieron una cepa atenuada que se llamó BCG (de Bacilo Calmette-Guérin), que se empezó a utilizar como vacuna en 1921, siendo todavía hoy la única disponible

para la TB. En 1974, la vacunación con BCG en niños se incluyó en el programa de la OMS para el control de la TB, de forma que se ha utilizado en más de 100 millones de personas al año (3.000 millones de vacunaciones en total). La inmunización con BCG no reduce el riesgo de infección por *Mtb*, aunque sí previene la propagación del bacilo por la sangre desde el sitio de la infección inicial, gracias a la activación de linfocitos T efectores y de memoria en personas vacunadas. Esto implica que en las personas vacunadas que se infectan disminuye la posterior colonización de la bacteria a otros órganos, por lo que se reduce la gravedad de la enfermedad.

Debido a mejoras higiénicas y nutricionales, junto con la inmunización con BCG de niños recién nacidos, se ha reducido mucho la incidencia de la TB en países industrializados, incluida España, por lo que ya no se incluye la vacuna BCG dentro del calendario vacunal. Sin embargo, la TB sigue siendo una enfermedad de declaración obligatoria, y los datos epidemiológicos muestran que en nuestro entorno aparecen periódicamente casos, de forma que en 2015 fueron declarados más de 4.000 casos en España. Por otro lado, todavía hay muchos países en los que la incidencia de TB es alta y es un peligro sanitario de primer orden, de tal manera que la OMS recomienda vacunar a los niños de estos países.

La efectividad de la BCG tiene limitaciones. Primero, al ser una vacuna viva es difícil mantener la homogeneidad de los diferentes lotes, de tal manera que la actividad protectora de las diferentes preparaciones de BCG es variable. Segundo, esta vacuna es además solo parcialmente efectiva, sobre todo en niños. Tercero, no se puede administrar la vacuna a personas inmunosuprimidas, como ocurre en las infectadas por el VIH, por el riesgo de desarrollar una TB grave. Por todo ello, se plantea la necesidad urgente de desarrollar una nueva vacuna más eficiente, homogénea y segura, que prevenga todas las formas de TB (infección latente y formas de nueva aparición) en los

diferentes grupos de edad (niños) y estatus inmunológico (pacientes inmunosuprimidos). Así, actualmente existen 15 candidatos a vacunas en distintas fases de desarrollo, algunas ya en ensayos clínicos en fase III. Entre ellas es de destacar el desarrollo de una vacuna atenuada de Mtb (en ensayo en fase I), impulsada de forma activa por investigadores españoles.

SIDA/VIH

El SIDA es una enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La enfermedad se transmite de persona a persona mediante relaciones sexuales o por sangre contaminada transferida por la utilización de agujas, jeringuillas u otras materias punzantes, por transfusiones con sangre infectada o por el paso de sangre infectada entre madre e hijo. Este virus infecta a los linfocitos T cooperadores (CD₄) y los destruye gradualmente, por lo que en un plazo de unos años se produce una inmunodeficiencia grave que condiciona la aparición de tumores y de infecciones, incluyendo algunas causadas por microorganismos normalmente no patógenos (oportunistas). Antes de la introducción de los tratamientos antirretrovirales (ARV), el SIDA producía una gran mortalidad entre los individuos infectados por VIH. Sin embargo, un número bajo de personas infectadas eran capaces de controlar la infección de manera natural y sobrevivían muchos años siendo portadores asintomáticos sin desarrollar SIDA. El VIH es un retrovirus que se introduce en el genoma de las células que infecta, transmitiéndose tanto a las células hijas como también a otras cercanas. Además de los linfocitos T CD₄, el VIH infecta a otros tipos celulares en los que puede sobrevivir en forma de reservorio viral latente durante muchos años.

Hoy en día en los países desarrollados el SIDA se ha convertido en una enfermedad crónica gracias a los medicamentos

ARV, de forma que las personas infectadas viven sin sufrir síntomas graves, mejorando la calidad y expectativa de vida de estos pacientes. Esto, junto con medidas preventivas generales (test de derivados sanguíneos utilizados en transfusiones, campañas de concienciación para utilización de preservativos en relaciones sexuales, utilización de agujas desechables o de uso personal en casos de drogadicción parenteral, etc.), y con la detección precoz de sujetos infectados, ha permitido reducir la incidencia del SIDA en la población. Sin embargo, los datos de la OMS correspondientes a 2016 indican que hay en el mundo más de 36 millones de personas infectadas con VIH, de las que únicamente 18 millones reciben terapia ARV, por lo que todavía la mitad de los infectados en países en desarrollo siguen sin tener acceso al tratamiento. Además, los individuos seropositivos pueden vivir un largo periodo de tiempo sin síntomas, por lo que se calcula que muchas personas están infectadas aunque todavía no hayan sido diagnosticadas. Cada año se producen en el mundo más de dos millones de nuevos infectados (dos tercios en el África subsahariana), y mueren más de un millón de personas por falta de acceso al tratamiento ARV. Incluso en el caso de las mujeres embarazadas infectadas por VIH en los países menos desarrollados, únicamente aproximadamente el 70% de ellas recibe terapia ARV para evitar la transmisión del VIH al niño. Por otro lado, los tratamientos ARV deben ser administrados durante toda la vida y tienen una toxicidad que debe ser vigilada, lo que representa un problema para garantizar la adherencia al mismo, además de su elevado coste para los sistemas sanitarios.

VACUNAS FRENTE A VIH

Los esfuerzos para la generación de una vacuna frente al VIH se están llevando a cabo prácticamente desde su identificación en 1984 como causa del SIDA, aunque por el momento sigue sin estar autorizada ninguna vacuna. Esto se debe por una parte a la

alta variabilidad y gran nivel de mutación de los genes virales, y a que el VIH puede permanecer “escondido” en forma latente en células reservorio durante mucho tiempo. Por tanto, la vacuna ideal frente al VIH debería estar dirigida no solo a prevenir la infección de nuevas personas (vacuna preventiva), sino además a intentar eliminar los virus latentes en los pacientes en tratamiento (vacuna terapéutica), que de esa forma podrían eliminar completamente el virus y podrían dejar de necesitar tratamiento ARV.

Vacuna preventiva. Ninguno de los ensayos realizados hasta ahora ha tenido éxito, bien por problemas de seguridad o por la baja eficacia mostrada en los ensayos clínicos. En el año 2003 se inició en Tailandia un ensayo clínico utilizando una pauta de inmunización con dos preparados vacunales de VIH administrados secuencialmente. La pauta incluyó inyecciones con una vacuna basada en un virus aviar, que no es infeccioso en mamíferos, como vector viral en el que se incluyeron secuencias de varios genes de VIH. En las últimas inyecciones se administró además otra vacuna diferente frente a dos subunidades proteicas de la glicoproteína de la envuelta del VIH, junto con un adyuvante. En 2009 se comprobó que esta pauta presentaba un modesto efecto positivo en la prevención de infección por VIH. Actualmente está en marcha un ensayo similar en Sudáfrica, utilizando la pauta de administración secuencial de las dos vacunas, que incluyen en este caso las secuencias del VIH de los tipos de aislados virales más frecuentes en esa zona. Sin embargo, la mayoría de ensayos de vacunas preventivas no han mostrado beneficio y algunas de estas vacunas no solo no han sido eficaces, sino que han tenido efectos no deseados como una mayor infección de los sujetos vacunados en algunos ensayos. En cualquier caso, dada la gran incidencia de contagios por VIH en estas zonas (más de 1.000 casos nuevos al día), incluso estas tasas bajas de prevención

producirían un descenso importante del número de contagios y salvarían la vida de millones de personas.

Por otro lado, y a pesar de que la estrategia de utilizar virus enteros inactivados se consideró muy difícil de llevar a cabo con el VIH por problemas de seguridad, en 2016 se inició un ensayo clínico utilizando partículas virales enteras, muertas y modificadas genéticamente para conseguir reducir su posible virulencia y capacidad de replicación en el caso de una improbable reactivación viral. Por precaución, y a pesar de ser un ensayo en fase I, la vacuna se aplicó a personas infectadas recientemente con HIV y en tratamiento ARV. Los resultados mostraron no solo que la vacuna era bien tolerada y segura (sin reactivación del virus vacunal), sino que los pacientes vacunados presentaron un aumento en los niveles de anticuerpos anti-VIH, lo que sugiere que también podría ser eficaz si se administrara a personas sanas de forma preventiva. El ensayo en fase II de este preparado comenzará a lo largo del año 2017 con voluntarios sanos, algunos de ellos pertenecientes a personas con prácticas de riesgo de contagiarse por VIH.

Por otra parte, a pesar de la alta tasa de mutación del VIH, se han podido encontrar anticuerpos que reconocen regiones conservadas de las proteínas virales. Así, una combinación de dos de estos anticuerpos es capaz de neutralizar en condiciones de laboratorio prácticamente todos los aislados de VIH que se han identificado. Esto sugiere que las regiones conservadas que reconocen dichos anticuerpos podrían ser utilizadas, mediante ingeniería genética, para producir vacunas. Distintos prototipos de estas vacunas de última generación han sido ensayados con éxito en modelos animales, estudios que en los próximos años se ampliarán con los primeros ensayos clínicos en humanos.

Además de la vacunación clásica, la infusión de estos anticuerpos que neutralizan una gran cantidad de virus se está ensayando como un medio de prevención. La inyección de estos anticuerpos protege de la infección en modelos de experimentación

con animales y en este momento se está realizando un estudio para proteger a mujeres africanas altamente expuestas al VIH con inyecciones de estos anticuerpos que tienen una duración de tres meses en sangre.

Vacuna terapéutica. En los últimos años se están abordando estrategias para eliminar el virus de los pacientes tratados con ARV y curar así la enfermedad. Para ello se intenta, por un lado, reactivar los virus latentes de forma que puedan ser eliminados, y por otro estimular y educar al SI para que realice un ataque antiviral más eficiente. Las vacunas terapéuticas ensayadas en humanos tienen como objetivo mejorar las respuestas celulares, no inducir anticuerpos. Mediante la inmunización con distintos tipos de vacunas basadas en antígenos del VIH se generan linfocitos T "citotóxicos" que destruyen las células infectadas por el virus. Los mejores resultados han sido obtenidos por investigadores españoles que han generado vacunas con células dendríticas con inmunógenos seleccionados, que permiten controlar la multiplicación del virus en ausencia de tratamiento. Sin embargo, los resultados, aunque prometedores, son transitorios y no permiten retirar el tratamiento ARV mucho tiempo.

Además de estas vacunas celulares, la inmunoterapia con los anticuerpos de amplia actividad previamente descritos abre también nuevas opciones terapéuticas para utilizarlos como medicamentos en pacientes infectados en los que se ha demostrado que son capaces de controlar de manera transitoria la replicación del VIH.

MALARIA

La malaria, o paludismo, es una enfermedad que se transmite por la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles* que están previamente infectados por las especies de *Plasmodium*

que invaden humanos. Esta enfermedad fue endémica en España en zonas con humedales de toda la península, así como en zonas equivalentes de otros países occidentales. Sin embargo, la desecación de dichos humedales y el control del mosquito con insecticidas permitieron la práctica desaparición de casos autóctonos. A nivel mundial, en los últimos años las medidas para eliminar al mosquito, junto con mejoras en el diagnóstico precoz y el tratamiento farmacológico, han reducido la incidencia de la malaria, aunque sigue siendo a día de hoy una epidemia de gran repercusión en los países de las zonas geográficas afectadas (África, América Central y del Sur y Sur de Asia). Aunque existen muchos tipos diferentes de *Plasmodium*, solo 5 de ellos afectan al hombre. Los casos más graves se producen por *Plasmodium falciparum* en el África subsahariana, y por *Plasmodium vivax* en otras zonas. Cuando no se trata, la malaria puede comprometer rápidamente la vida del paciente. Los datos de la OMS indican que en 2015 aproximadamente 214 millones de personas padecían malaria, de las cuales fallecieron 438.000 por esta enfermedad, la mayoría niños africanos menores de 5 años.

VACUNAS DE LA MALARIA

Desde hace muchos años se están llevando a cabo varias iniciativas para el desarrollo de una vacuna que pueda administrarse a la población infantil de mayor riesgo. Sin embargo, la complejidad del parásito y de su ciclo vital (incluyendo estadios intracelulares y extracelulares y varias formas del parásito), y los mecanismos de evasión que utiliza (véase el capítulo 3), han dificultado mucho esta tarea, de tal manera que todavía no hay ninguna vacuna comercializada frente a la malaria. En la actualidad se están probando varias aproximaciones para generar una vacuna eficaz, y de hecho hay más de 30 preparados analizándose ya en fases de estudio clínico o

preclínico. Entre ellos, el que se encuentra en fase más avanzada (con un ensayo clínico en fase III en siete países del África subsahariana ya acabado) es la llamada vacuna RTS,S/ASo1 frente al *P. falciparum*. Se trata de una vacuna recombinante que utiliza dos antígenos de *P. falciparum* unidos a la proteína de superficie del virus de hepatitis B (junto con un adyuvante), por lo que también protege de la hepatitis B. Esta vacuna, en la que han participado investigadores españoles, cuenta ya con un informe positivo de la EMA y con el aval de la OMS para llevar a cabo un estudio piloto en tres países africanos a partir de 2017. En cualquier caso, esta vacuna no es eficaz frente a otros tipos de plasmodios, e incluso frente al *P. falciparum* su eficacia es limitada, ya que protege aproximadamente al 40% de los vacunados en el primer año tras la inmunización. Por ello, la utilización de una vacuna como esta debe ser siempre complementada con el resto de medidas preventivas frente a la malaria (control del mosquito, diagnósticos tempranos y mejora en los tratamientos anti-maláricos en la enfermedad ya instaurada).

La malaria constituye un ejemplo de la situación general de las vacunas frente a parásitos. Estos son organismos muy complejos, que utilizan múltiples mecanismos de adaptación a su hospedador y de evasión de la RI, lo que les hace extremadamente capaces de sobrevivir en condiciones adversas. Es por ello por lo que su control y eliminación debe afrontarse desde diferentes ángulos, que incluyan la eliminación de sus reservorios naturales, el control de sus vectores de transmisión y la mejora de la RI de los organismos en los que viven. El desarrollo de estas vacunas representa un reto muy difícil de acometer no solo debido a problemas técnicos, sino también a la carga económica que suponen para su utilización en países pobres, que son los que sufren mayoritariamente estas enfermedades. En este sentido han sido fundamentales las iniciativas llevadas a cabo por organizaciones sin ánimo

de lucro dirigidas a la prevención de estas enfermedades “olvidadas”. En parte, gracias a ello, se encuentran en fases avanzadas de desarrollo las vacunas frente a otras enfermedades parasitarias muy prevalentes, como la leishmaniasis, esquistosomiasis y la anquilostomiasis.

ENLACES RELACIONADOS CON LOS PLANES GLOBALES DE VACUNACIÓN

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>

http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/bcg/en/

<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-vaccine-development>

<http://www.theglobalfund.org/en/>

NUEVAS VACUNAS SOSTENIBLES PARA LOS PAÍSES EN DESARROLLO

En los últimos dos siglos la vacunación contra diversos patógenos ha producido grandes beneficios a la humanidad. Sin embargo, a día de hoy todavía quedan grandes retos tanto en el desarrollo de nuevas vacunas para combatir diferentes patógenos como en la mejora de las vacunas actuales, principalmente en cuanto a su relación coste/eficacia y en la disponibilidad para aquellas zonas del mundo donde no las infraestructuras sanitarias son todavía deficientes.

El uso de vacunas tiene un enorme impacto en la salud humana. Se calcula que en la actualidad se evitan más de 2,5 millones de muertes al año por prevención de infecciones, según datos oficiales de “World health organization global vaccine action plan 2011-2020”. Con el aumento de la cobertura poblacional de las vacunas existentes, y con la aparición de nuevas vacunas, se prevé que estas cifras mejoren aún más en un futuro próximo. A nivel mundial, la OMS ha planteado, entre los objetivos del plan 2011-2020, la erradicación de tres grandes patógenos, como son los causantes de la poliomielitis, el

sarampión y la rubeola. Además, este mismo documento ha planteado la eliminación del tétanos materno y neonatal y la ampliación del acceso equitativo a vacunas vitales para toda la población mundial. Asimismo, se plantea un aumento de la cobertura de vacunación en niños en países en desarrollo y un incremento en la tasa de vacunación en personas mayores y en mujeres embarazadas. Al mismo tiempo, se está realizando un intenso trabajo dirigido a ampliar el número de vacunas frente a enfermedades susceptibles de prevención, y se trabaja en mejorar nuevas vacunas, ya aceptadas para su uso clínico, como son las de Meningococo B y Dengue. Además, en la actualidad se ha superado el ensayo clínico fase III y están en fase de licencia dos vacunas diferentes frente a la malaria y el herpes zoster.

El Plan de acción de vacunación mundial, aprobado por 194 estados en 2012, pretende apoyar los objetivos del decenio de la vacunación: garantizar un acceso total a la vacunación antes del año 2020 y ampliar universalmente las ventajas de la inmunización, con independencia del origen, la identidad o el lugar de residencia de cada persona. Es un esfuerzo de colaboración internacional, con la participación de gobiernos, profesionales del ámbito de la salud, instituciones académicas, fabricantes de vacunas, organizaciones no gubernamentales y de la sociedad civil.

Históricamente, la innovación en el desarrollo de vacunas ha partido de las grandes compañías fabricantes, las cuales han ido desarrollando productos que han sido principalmente útiles en países industrializados, y que posteriormente se han ido adaptando a los países en desarrollo cuando el precio del producto era asequible a las finanzas de cada país. Así, hasta los años noventa, muy pocos productos se elaboraban inicialmente con el objetivo de ser utilizados en países en desarrollo y/o fabricados por entidades no comerciales. Este panorama está cambiando progresivamente, y ya en la actualidad se están desarrollando diversas vacunas pensadas/dirigidas a su utilización

en países en desarrollo y no registradas por entidades comerciales. Estos trabajos comenzaron su andadura en el año 1996 con la iniciativa Internacional para una vacuna contra el SIDA y con la creación del Instituto Internacional de Vacunas, organismo fundado en 1998 por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, que gestiona en la actualidad alianzas para obtener otras vacunas, como las del cólera, el dengue y la fiebre tifoidea. Además, otras entidades dedicadas al desarrollo de vacunas frente a otras enfermedades han sido importantes en la creación de alianzas entre distintos grupos sin ánimo de lucro, formando consorcios tales como la "Iniciativa Mundial de Vacunas contra la Tuberculosis de Aeras" (1997), la "Iniciativa Europea en pro de la Vacuna Antipalúdica" (1998), la "Iniciativa en pro de la Vacuna Antipalúdica" (1999), la "Iniciativa de vacunación contra el anquilostoma humano" (2000), el "Proyecto Vacunas contra la Meningitis" (2001) y las "Soluciones Globales para Enfermedades Infecciosas" (2004).

En este nuevo abordaje es de gran importancia que todas las fases de la vacunación se encuentren integradas en el mismo proyecto, desde la concepción, el diseño inicial y el desarrollo de la vacuna a la fase de producción y distribución, hasta llegar al objetivo final de su administración a la población. Para que las campañas de vacunación tengan éxito en los países en desarrollo, es fundamental hacer una planificación sobre el terreno que incluya a colaboradores locales de los países en los que se va a aplicar la vacuna en desarrollo, conocedores de las características particulares de estos países, de forma que permitan obtener correctamente los datos de coste/eficacia que permitan políticas eficaces para su instauración futura. Históricamente, la falta de este tipo de información ha sido uno de los factores limitantes para que las vacunas aplicadas en los países industrializados tarden décadas en introducirse en los países pobres. Además, para garantizar su éxito, los ensayos clínicos con estas vacunas deberían realizarse en el mismo país

donde la enfermedad constituye un problema sanitario. Por otro lado, es muy importante que el coste final de las vacunas sea bajo para que estos países puedan afrontarlo.

La colaboración entre los sectores públicos y privados de distintos países está liderando en la actualidad la innovación en el desarrollo de nuevas vacunas. En este sentido, cabe destacar la obtención de una nueva vacuna frente al cólera de eficacia prolongada y adaptada al uso en países en desarrollo, que ha sido auspiciada por los gobiernos de Suecia y Corea, con participación de India y Vietnam y de la Fundación Bill y Melinda Gates y del Instituto Internacional de Vacunas. Otro ejemplo relevante de este tipo de alianzas adaptadas a las necesidades de las naciones en vías de desarrollo ha sido el Proyecto de Vacunas contra la Meningitis (Fundación Bill y Melinda Gates) en el que, en menos de 10 años, se ha obtenido con éxito una vacuna contra la meningitis A destinada a los países del denominado "cinturón de meningitis" del África subsahariana. La vacuna se lleva poniendo en el cinturón africano desde 2010 y se ha puesto secuencialmente a más de 270 millones de sujetos entre 1 y 29 años de edad en los países que forman parte de esta zona geográfica. En 2017 se acaba la instauración del programa y se espera que los países africanos la incluyan en sus programas nacionales (precio 60 centavos de dólar). En este proyecto han participado muy activamente la OMS y muchas otras instituciones en un consorcio internacional creado para este efecto. Los estudios de la fase clínica de esta vacuna se realizaron en el año 2010 en Burkina Faso, Mali y Níger, gracias a la financiación de la Alianza "GAVI", la "Fundación Michael y Susan Dell" y los respectivos gobiernos. Este es un claro ejemplo de cómo la colaboración ente distintos estamentos y organizaciones trae consigo enormes beneficios para una población desfavorecida.

GLOSARIO

- AEP:** Asociación Española de Pediatría.
- Anticuerpo o inmunoglobulina:** proteína (del tipo de las gamma globulinas) que se une específicamente al antígeno, producida por los linfocitos B. Tienen la capacidad de unir y neutralizar a los patógenos para ser luego fagocitados y eliminados.
- Antígeno:** cualquier molécula extraña al sistema inmunológico, tales como las que componen las bacterias, virus o alérgenos, capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria.
- CAV:** Comité Asesor de Vacunas dependiente de la Asociación Española de Pediatría.
- CDC:** siglas inglesas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América.
- Células mieloides:** células que comprenden entre otros a los leucocitos granulares (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), monocitos-macrófagos y células dendríticas.
- Célula plasmática:** estadio final en la maduración de los linfocitos B. Son las productoras de los anticuerpos.
- Célula presentadora de antígeno:** célula encargada de capturar antígenos para mostrarlos a los linfocitos T junto con moléculas del sistema HLA.
- ECDC:** siglas inglesas del Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades. Agencia de la Unión Europea encargada de la vigilancia de enfermedades, amenazas a la salud pública y cambios en la epidemiología de enfermedades de declaración obligatoria.
- EMA:** siglas inglesas de la Agencia Europea del Medicamento, encargada de la aprobación de nuevos medicamentos para todos los países miembros.
- Edema:** acumulación de líquidos en los tejidos fuera de los vasos sanguíneos.
- Ensayo clínico:** estudio realizado para comprobar la eficacia o seguridad de un medicamento antes de su comercialización. Consta de cuatro fases, tras estudios previos en animales de experimentación. La primera analiza el efecto y la seguridad del medicamento en voluntarios sanos. La segunda se realiza en un número pequeño de pacientes. La tercera fase se lleva a cabo en una muestra más amplia de pacientes y voluntarios sanos. La fase cuatro se realiza tras la comercialización, analizando los resultados obtenidos al administrarse a pacientes.
- Epítipo y péptido antigénico:** partes de los antígenos que son reconocidas por los linfocitos B y los linfocitos T y frente a los que responden.
- Fagocito:** célula del sistema inmunitario especializada en capturar y digerir partículas sólidas, tales como los macrófagos y los granulocitos.
- HLA:** siglas inglesas de los antígenos leucocitarios humanos (*Human leukocyte antigen*). Son proteínas expresadas en la superficie de las células de un individuo y que están implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la diferenciación entre lo propio y lo ajeno.
- Huésped:** también llamado hospedador, es cualquier organismo que albergue a otro en su interior.
- Incidencia:** número de casos nuevos de una enfermedad en una población en un periodo de tiempo, que suele ser un año.
- Inflamación:** reacción local del organismo o de parte de un tejido caracterizada por enrojecimiento, aumento de

- volumen, calor, dolor, acumulación de leucocitos y proteínas del suero. Puede estar causada por infecciones, irritaciones o por otras lesiones.
- Inmunidad:** resistencia del organismo a la infección de un patógeno.
- Inmunidad de grupo:** también llamada inmunidad colectiva, es la protección indirecta que se produce en personas no vacunadas cuando las personas que les rodean sí están vacunadas.
- Inmunización:** dotar de protección a los individuos mediante la administración de las vacunas.
- Inmunogenicidad:** capacidad de un antígeno de desencadenar una respuesta inmune.
- Inmunosupresión:** disminución o ausencia de la respuesta inmune. Puede estar causada por defectos genéticos de componentes del sistema inmune o ser secundaria a ciertas infecciones o a tratamientos médicos.
- Interleuquinas (citoquinas):** proteínas solubles producidas por los leucocitos con un amplio rango de acciones en otros leucocitos o en otros tipos celulares.
- Leucocitos:** células blancas de la sangre, incluye a los linfocitos, los leucocitos polimorfonucleares y a los monocitos.
- Linfocitos:** células de la sangre responsables de la inmunidad adaptativa. Existen dos tipos principales, los linfocitos T y los linfocitos B, encargados de la respuesta inmunitaria celular (linfocitos T) y la respuesta inmunitaria humoral (linfocitos B).
- Medicina holística:** conjunto de pseudoterapias sin base científica basadas en los supuestos poderes de curación natural del propio organismo y que suele apelar a energías desconocidas de naturaleza mística.
- MSSSI:** siglas del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Morbilidad:** proporción de personas de una población que contraen una enfermedad en un tiempo determinado.
- Mortalidad:** proporción de personas que mueren a consecuencia de una enfermedad referida al total de la población en un tiempo.
- OMS:** siglas de la Organización Mundial de la Salud. Es la autoridad directiva y coordinadora en asuntos de sanidad internacional en el sistema de las Naciones Unidas.
- Pandemia:** propagación de una enfermedad a lo largo de una localización geográfica muy extensa o a nivel mundial.
- Polimorfismo:** es una variación en la secuencia del ADN de un gen entre diferentes individuos de una población.
- Patógeno:** agente que puede producir daño o enfermedad a un huésped, sea este humano, animal o vegetal.
- Prevalencia:** número total de casos de una enfermedad en una población en un momento temporal.
- Reacción adversa:** respuesta perjudicial y no deseada que puede ocurrir tras la administración del medicamento a las dosis habituales.
- Reactogenicidad:** capacidad de los fármacos o vacunas para producir reacciones adversas.
- RRP:** Receptores de Reconocimiento de Patógenos. Son los receptores celulares que reconocen motivos moleculares presentes en los patógenos.
- Quimiotaxis:** movimiento de células o bacterias dirigido hacia un estímulo químico.
- Serotipo o serogrupo:** subpoblación de un microorganismo que se diferencia de otras de la misma especie por los antígenos que expresa en su superficie y que son reconocidos por anticuerpos. Para identificarlos se utilizan números, letras o números romanos.
- Vacuna:** preparado de origen biológico consistente en formas debilitadas o muertas de un microorganismo, sus toxinas o alguna de sus proteínas capaz de estimular al sistema inmunológico para generar inmunidad adquirida.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBERTS, Bruce; JOHNSON, Alexander; LEWIS, Julian; RAFF, Martin; ROBERTS, Keith y WALTERS, Peter (2002): *Molecular Biology of the Cell* (cuarta edición), Nueva York y Londres, Garland Science section V-24.
- JANEWAY, Charles; TRAVERS, Paul; WALPORT, Mark y SHLOMCHIK, Mark (2001): *Immunobiology* (quinta edición), Nueva York y Londres, Garland Science.
- OZAWA, S.; MIRELMAN, A.; STACK, M. L.; WALKER, D. G.; LEVINE, O. S. (2012): "Cost-effectiveness and economic benefits of vaccines in low- and middle-income countries: A systematic review", *Vaccine*, 31(1), pp. 96-108.
- REGUEIRO, José Ramón; LÓPEZ-LARREA, Carlos; GONZÁLEZ, Segundo y MARTÍNEZ NAVEZ, Eduardo (2011): *Inmunología: Biología y patología del sistema inmunitario* (cuarta edición), Ed. Panamericana.
- STRATTON, K.; FORD, A.; RUSCH, E. et al. (ed.) (2011): *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*, Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Institute of Medicine, Washington (DC), National Academies Press (US); Aug 25. 9, Human Papillomavirus Vaccine (disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190011/>).
- VACUNAS FRENTE A LA TUBERCULOSIS
- ANDERSEN, P. y WOODWORTH, J. S. (2014): "Tuberculosis vaccines – rethinking the current paradigm", *Trends in Immunology*, 35, pp. 387-395.
- AHSAN, M. J. (2015): "Recent advances in the development of vaccines for tuberculosis", *Ther Adv Vaccines*, 3(3), pp. 66-75, mayo.
- RODRÍGUEZ-VALÍN, E.; VILLARRUBIA ENSEÑAT, S.; MARTÍNEZ SÁNCHEZ, E. V.; AMILLATEGUI, R.; SASTRE, M.; DÍAZ, O.; CANO, R. y NOGUER, I. (2015): Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España, 2014, Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL/WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE (2017): "Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe", *ecdc-tb-surveillance-monitoring-eur-2017-profile-spain*. Stockholm: ECDC; 2017. ©14 European Centre for Disease Prevention and Control.
- VACUNAS FRENTE AL VIH
- HAYNES, B.F. y MASCOLA, J. R. (2017): "The quest for an antibody-based HIV vaccine", *Immunological Reviews*, 275, pp. 5-10.
- VACUNAS FRENTE A PARÁSITOS-MALARIA
- CHAUDHURY, A. (2014): "Human Parasitic Vaccines - An Overview", *J Clin Bio-med Sci*, 4(1), pp. 216-221.
- MALARIA VACCINE: WHO position paper – January 2016 Weekly epidemiological record. 2016, 91, 33-52.
- REFERENCIAS DE PÁGINAS WEB
- Plataforma del ECDC que permite la comparación de los calendarios vacunales entre los distintos países miembros de la Unión Europea (disponible en <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>).

- Fondo Global para la lucha frente al SIDA, la Tuberculosis y la Malaria (The Global Fund to fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria (disponible en <http://www.theglobalfund.org/en/>).
- Plan de Acción en España para la Erradicación de la Poliomielititis. Febrero de 2016. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (disponible en <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/plan-erradicacion-poliomielititis.shtml>).
- Plan de acción mundial sobre vacunas 2011-2020. 1. Programas de inmunización. 2. Vacunas-provisión y distribución. 3. Promoción de la salud. 4. Investigación. 5. Programas nacionales de salud. Organización Mundial de la Salud, 2013 (disponible en http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/DoV_GVAP_2012_2020/es/).
- Programa de vacunación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (disponible en <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/viajero/home.html>).
- Comité Asesor de Vacunas, dependiente de la Asociación Española de Pediatría. Contiene información detallada de cada vacuna, calendarios, fichas técnicas y noticias (disponible en <http://vacunas.aep.org/>).
- Plataforma sobre vacunas del Departamento de Sanidad de Estados Unidos, en español (disponible en <http://es.panol.vaccines.gov/quien-y-cuando/19cz/>).
- Portal de la iniciativa "Global Vaccine Safety" y del comité de Comité de Vigilancia Global en Seguridad de Vacunas (GACVS) de la OMS. Incluye publicaciones e informes actualizados sobre seguridad de las vacunas a nivel mundial (disponible en http://www.who.int/vaccine_safety/en/).
- Página del "Centre of Disease Control and Prevention" relacionada con las campañas de vacunación e información relativa a las vacunas (disponible en <http://www.cdc.gov/vaccines/index.html>).
- Página del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH) con información sobre los beneficios de la vacunación (disponible en <https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-benefits>).
- Información (en español) sobre seguridad de los procedimientos de inmunización de la Academia Americana de Pediatría (disponible en <https://www.healthychildren.org/spanish/safety-prevention/immunizations/paginas/default.aspx>) y sobre vacunación en los Estados Unidos (en inglés) (disponible en <https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/immunization/Pages/default.aspx>).
- Vigilancia y comunicación de efectos adversos de vacunas en Europa (VAESCO) (disponible en <https://brightoncollaboration.org/vaesco.html>).

ENLACES

- <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/viajero/home.htm>
- <http://www.isciii.es>
- www.WHO.int/immunization/global_vaccine_action_plan/

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Es el principal Organismo Público de Investigación de nuestro país en el ámbito de ciencias de la salud.

Sus principales funciones son el fomento y desarrollo de una investigación de excelencia y altamente competitiva, tanto a través de su papel como agencia de financiación de la investigación como por medio de la investigación que realizan sus propios centros, y la prestación de servicios de referencia de soporte al Sistema Nacional de Salud y al conjunto de la sociedad.

Con una trayectoria de treinta años de investigación en ciencias de la salud y prestación de servicios de referencia, es además el organismo gestor de la Acción Estratégica en Salud en el marco del Plan Estatal de I+D+i.

