

Materia Inmunología

Seminario 10

Vacunas

Año: 2024



*Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina*

La inmunidad frente a un antígeno puede ser lograda de forma

Natural



Por infección

Pasiva



**Por transferencia
de Acs o células**

Activa



**Por administración
de antígeno/s
o de la información para
que sea sintetizado**

Inmunización Pasiva

Transferencia de anticuerpos IV o IM

Protección temporaria (\pm 1 mes)

Objetivos de uso:

- Profilaxis post-exposición (lgs hiperinmunes anti-toxoide tetánico; antirrábica, HBV en no respondedores o recién nacido)
- Terapia (lgs estándar en pacientes con inmunodeficiencias humorales)

Inmunización activa (Vacunación)

Objetivo



Inducción de respuesta adaptativa

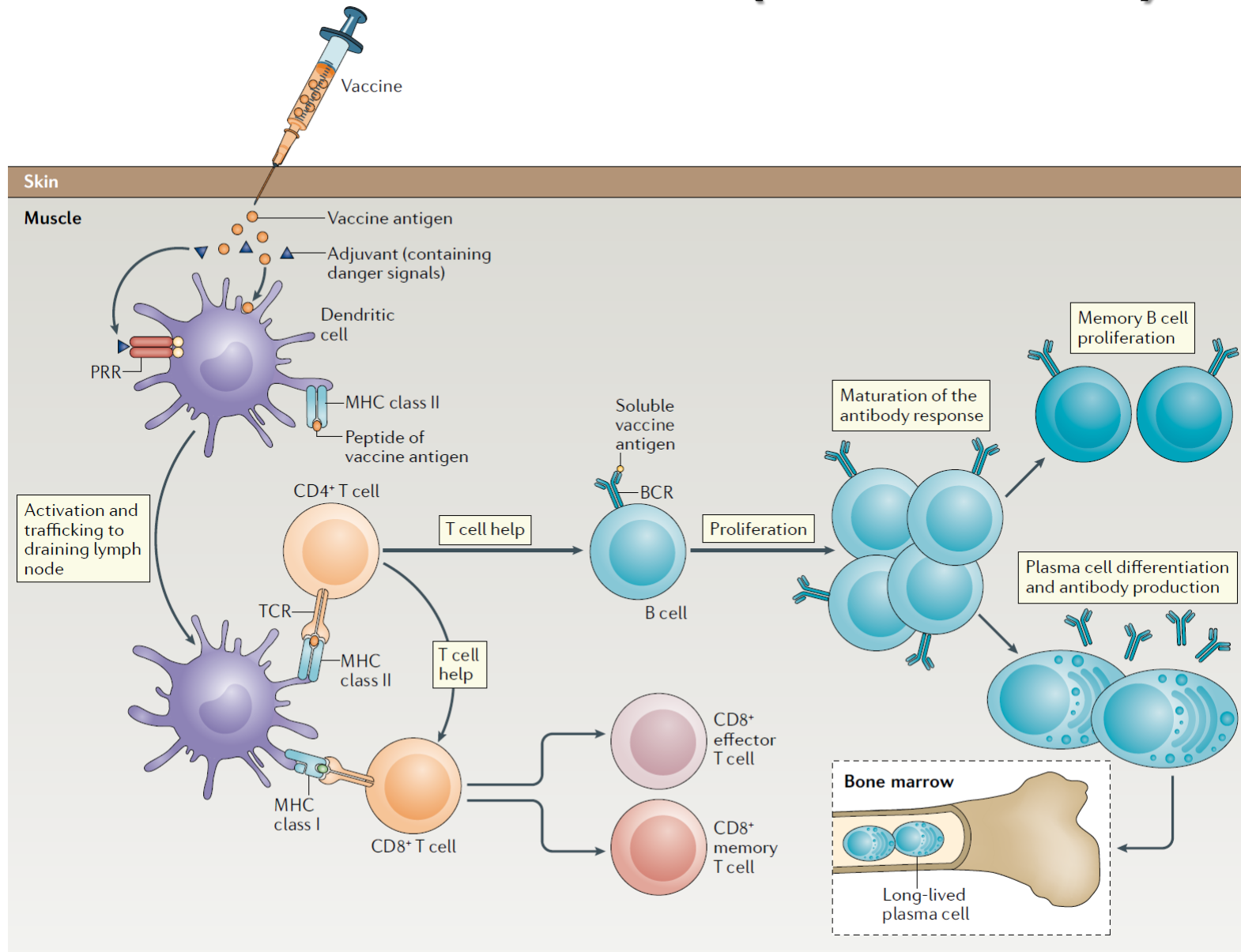


Producción de Ac y células B y T de memoria específicas

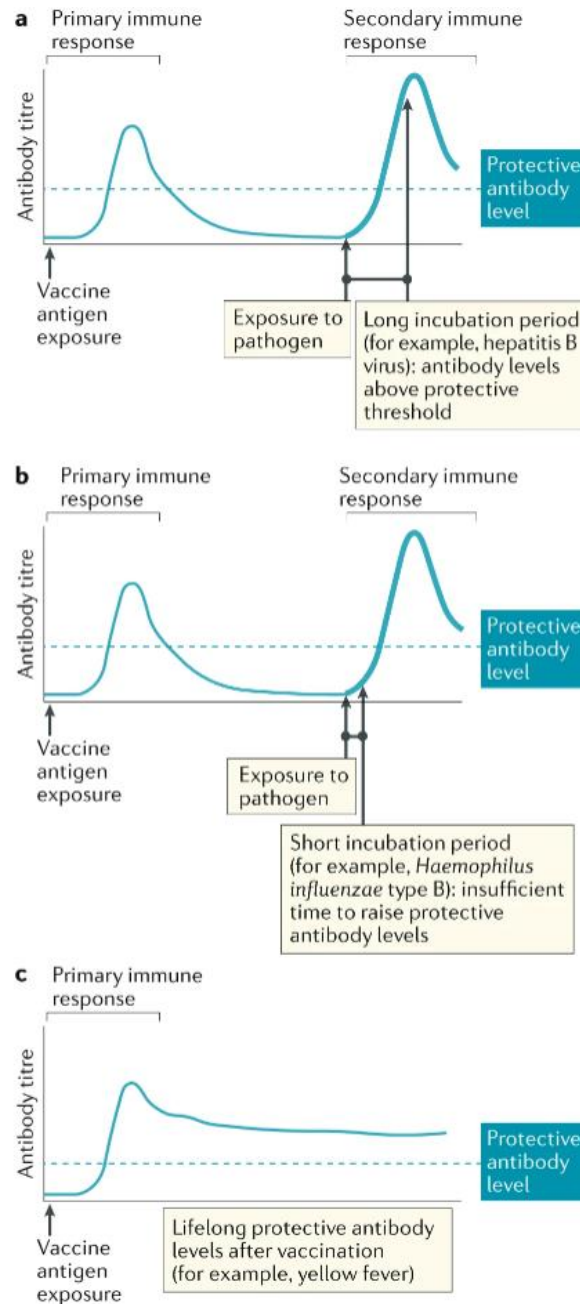


Objetivo: Respuesta rápida y eficiente ante un reencuentro con el mismo antígeno

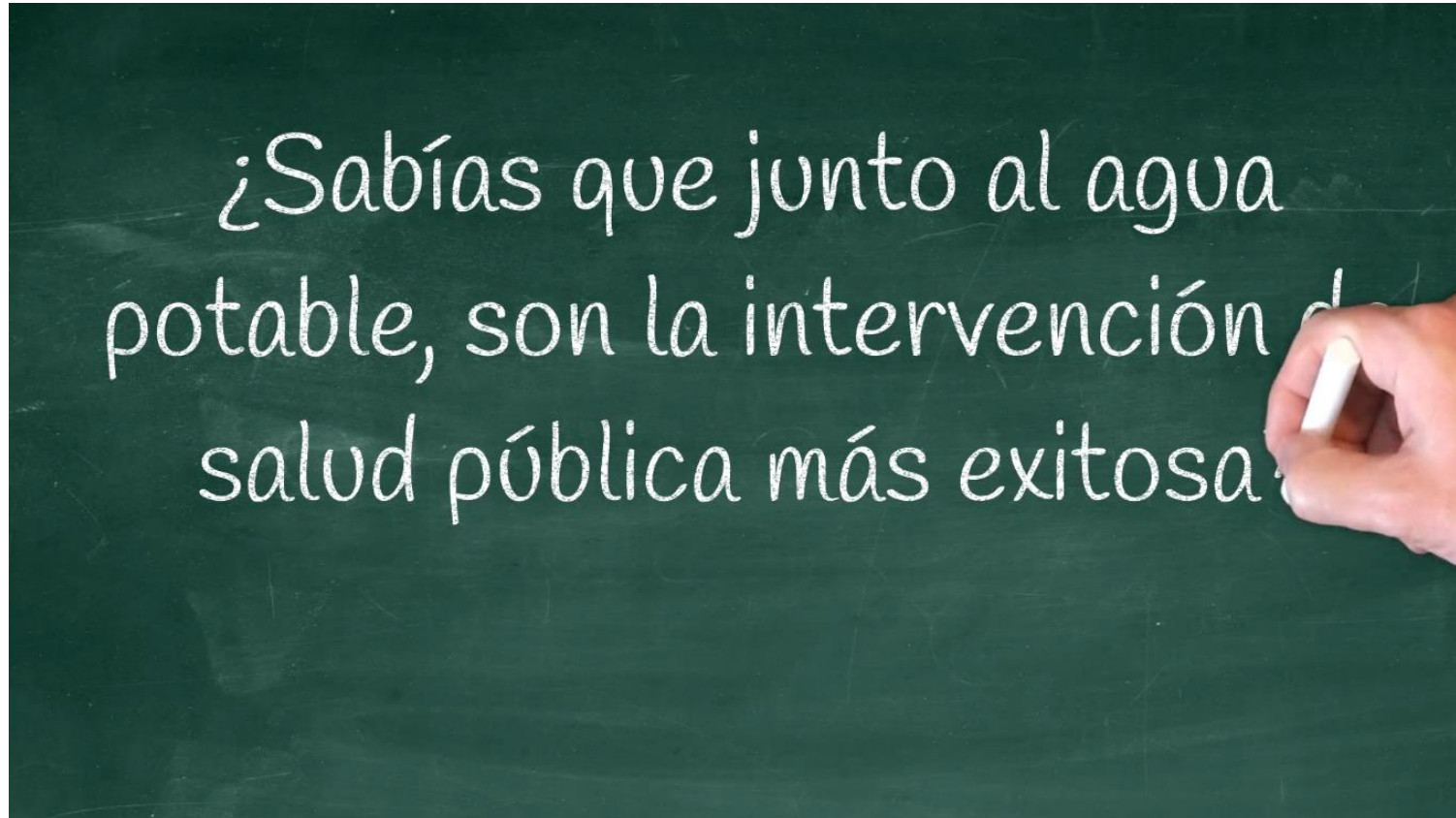
Inmunización activa (Vacunación)



Memoria immune protectiva



Vacunas



Más información en <https://ourworldindata.org/vaccination>

El origen de las vacunas



- ✓ Pueblos primitivos se inmunizaban contra el veneno de serpientes.
- ✓ Variolización en China e India en el siglo XVII.
- ✓ 1778 E. Jenner → observó que las ordeñadoras que se habían contagiado la viruela de la vaca no adquirían la viruela.
- ✓ 1796 → inoculó a James Phipps con linfa de una lesión de una ordeñadora que había adquirido la viruela de la vaca. 2 meses después desafió al niño con material de una pústula de viruela. El niño estuvo protegido frente a la enfermedad
- ✓ 1798 → Desarrollo de la primera vacuna contra la viruela
- ✓ 1803 Real Expedición Filantrópica de la vacuna

Fecha

Breve reseña de la historia de las vacunas y su impacto

Edward Jenner publica su trabajo sobre la vacuna contra la viruela acuñando los términos vacuna y vacunación. Para el 1800 la vacunación contra viruela se torna común

1798

**1870s-
1880s**

Luis Pasteur desarrolla la primera vacuna viva atenuada bacteriana para el cólera y la primera vacuna viral atenuada para la rabia

La pandemia de Influenza española mata a 25 millones de personas en el mundo

1918

1945

La vacuna para influenza inactivada es licenciada en USA

Casi 60000 casos de polio son reportados en USA

1952

1955

La primera vacuna contra la Polio desarrollada por Jonas Salk es licenciada en USA

1961

La vacuna oral contra la Polio desarrollada por Albert Sabin es licenciada en USA

1963

La vacuna contra el Sarampión es licenciada en USA

1974

La vacuna polisacárida meningocócica es licenciada en USA.

La viruela es la primera enfermedad infecciosa erradicada por la vacunación

1980

1987

Primera vacuna conjugada H. influenza b licenciada recién en 2006

El Sarampión y la Rubéola ya no son endémicas en USA

2000s

2006

La vacuna polisacárida meningocócica conjugada es licenciada en USA.

La vacuna para impedir el cáncer de cuello por VPH es licenciada en USA.

2009

2020

2021

La FDA aprueba para uso de emergencia las vacunas para COVID-19 de Pfizer-BioNTech y de Moderna

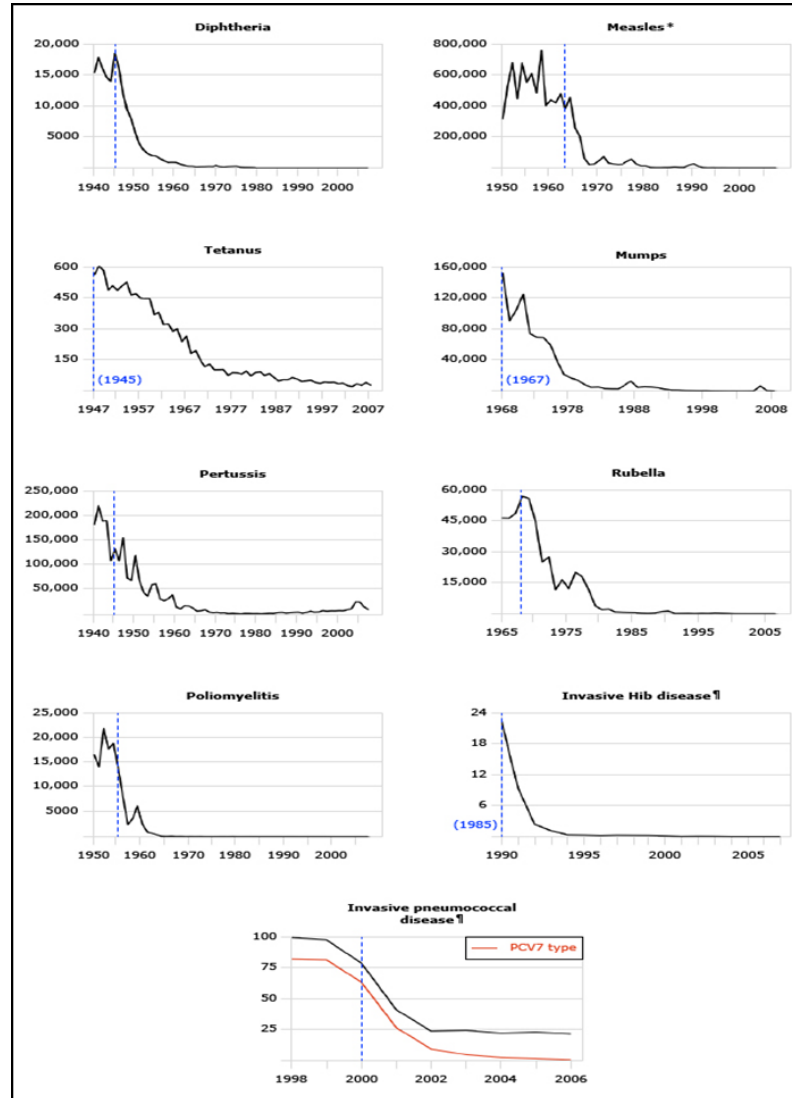
La vacuna contra la cepa de influenza H1N1 de 2009 es licenciada en USA.

Rusia aprueba el uso de la vacuna Sputnik. Argentina aprueba su uso de emergencia. Reino Unido y Argentina aprueban el uso de emergencia de la vacuna de Astra-Zeneca







La FDA aprueba el uso de emergencia de la vacuna de Johnson&Johnson/Janssen India aprueba el uso de emergencia de la primera vacuna a ADN para Covid-19

Comienzan investigaciones en tecnología de vacunas a ARNm

Impacto de la introducción de la vacunación en las tasas de enfermedad



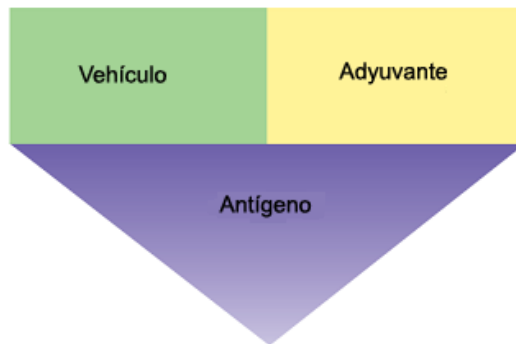
Tipos de plataformas vacunales

Tipo de vacuna		Vacunas licenciadas que emplean esta tecnología
Viva atenuada		MMR, Fiebre amarilla, Varicela, Sabin, BCG
Organismo completo inactivado		Pertussis, Salk, Gripe, Hepatitis A, Rabia.
Toxoide		Tetanos, Difteria
Subunidad (proteína purificada, proteína recombinante, polisacárido, péptido)		Pertussis acelular, Hepatitis B, Policárida antineumocócica,
Partícula tipo virus		Papiloma humano
Vesícula de membrana externa		Meningocócica Grupo B
Conjugado proteína-polisacárido		Haemofilus influenza B, antimeningocócica conjugada, antineumocócica conjugada
Vector viral		SARS-CoV-2, Ébola
Ácido nucleico		SARS-CoV-2

Dependiendo de la plataforma, el antígeno puede ser débilmente inmunogénico. En esos casos, debe ser coadministrado con sustancias conocidas como **adyuvantes**.

Adyuvante: Compuesto que potencia la respuesta inmune al antígeno coadministrado

Componentes de una vacuna que requiere adyuvante



Adyuvantes de uso clínico aprobados	Formulación
Sales de aluminio	Sales minerales. Adyuvante usado más ampliamente desde hace 70 años.
MF59	Emulsión de aceite en agua
MPL	Monofosforil lipido A
Matrix-M (saponina)	Fraction-A y C de un extracto de la planta Quillaja saponaria Molina
AS01B (saponina+MPL)	MLP de Salmonella minnesota y saponina

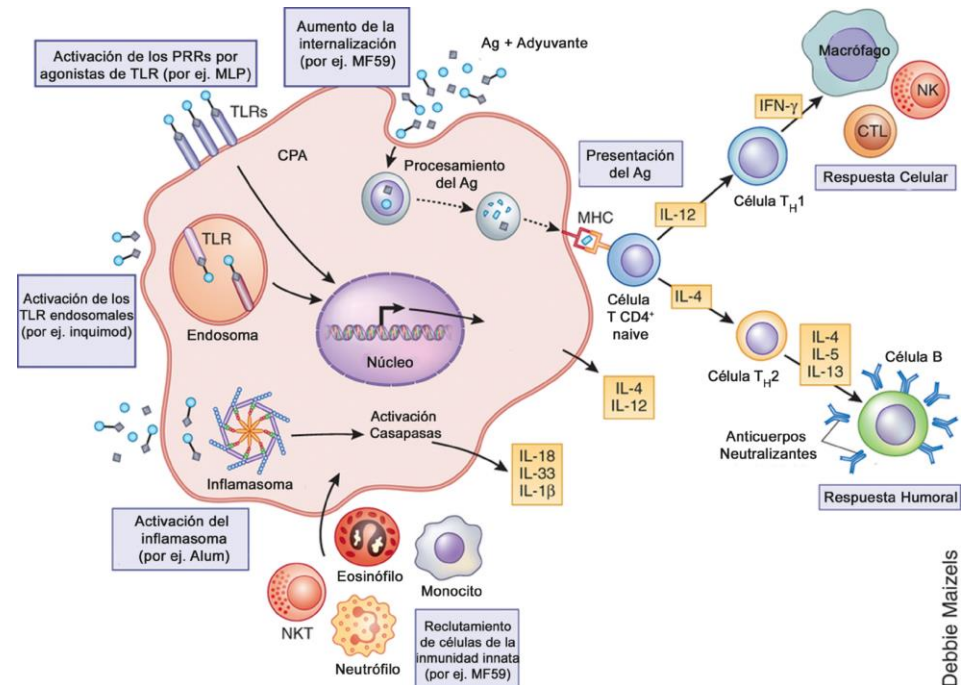
Mecanismos de acción de adyuvantes

Modulando la distribución del antígeno

- Facilitando la internalización del Ag por CPA.
- Incrementando la vida media y accesibilidad del Ag en el sitio de inyección (efecto depot).
- Transformando al antígeno en multivalente para potenciar la activación B.

Estimulando la inmunidad innata para potenciar la capacidad de activar una respuesta adaptativa y modulando el tipo de respuesta

- Estimulando el reclutamiento de precursores o de células dendríticas al sitio de vacunación.
- Estimulando la maduración de CD (aumentando su capacidad presentadora) o aumentando su capacidad de secretar citoquinas
- Activando a linfocitos B.





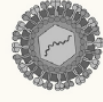



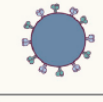


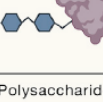
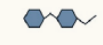
¿Por qué algunas vacunas no requieren adyuvantes?

Porque sus componentes son inmunogénicos per sé

- Las vacunas a microorganismos atenuados, por ejemplo, contienen PAMPs (ácidos nucleicos – virales-, peptidoglicano –BSG- que funcionan como adyuvantes.
- Las vacunas a ARNm activan per sé una respuesta inflamatoria, por lo que no requieren de adyuvantes.
- Las vacunas a vector viral no replicativo tampoco necesitan adyuvantes.

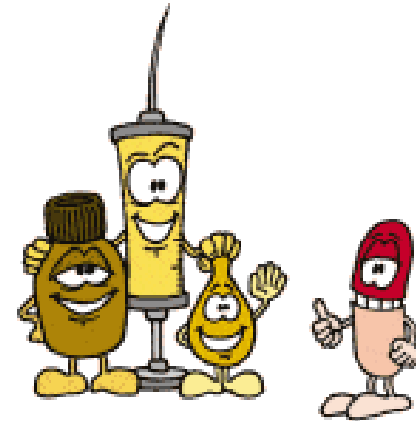
Sin embargo, otras vacunas, especialmente las vacunas a subunidades, las conjugadas y los toxoides, requieren adyuvantes.

La adición de adyuvantes, también es particularmente útil para las vacunas utilizadas en adultos mayores, debido al fenómeno fisiológico de inmunosenescencia que experimentan estos individuos, y que es responsable de una debilitada respuesta inmune a infecciones y a la vacunación.

A Licensed for use				
Vaccine type	PAMP	Examples (route if not IM/ID)	Adjuvant	Booster
 Live attenuated	 Endogenous	Measles	None	Yes
		Mumps	None	Yes
		Rubella	None	Yes
		Rotavirus (oral)	None	Yes
		Yellow Fever	None	No
		Chicken pox	None	Yes
		Polio Sabin (oral)	None	Yes
		Live zoster	None	No
		BCG	None	No
		Influenza (nasal: FluMist)	None	Annual
 Killed	 Intrinsic	Whole cell pertussis	None	Yes
		Polio Salk	None	Yes
 Split	 Intrinsic	Seasonal influenza	None	Annual
		Flud for > 65 yr.	MF59	Annual
 Virus like particles	 Incorporated*	HPV Gardasil 9	Alum	Yes
		HPV Cervarix	AS04	Yes
 Toxoid	 None	Diphtheria	Alum	Yes
		Tetanus	Alum	Yes
 Recombinant subunit	 None	Hep A Havrix	Alum	Yes
		Hep A Vaqta	Alum	Yes
		Hep B Engerix-B	Alum	Yes
		Hep B Recombivax	Alum	Yes
		HepA/Hep B Twinrix	Alum	Yes
		Hep B Heplisav-B	CpG	Yes
		Acellular pertussis	Alum	Yes
		Zoster Shingrix	AS01B	Yes
		Influenza Flublock	None	Annual
 Conjugate	 None	MenB Bexsero	Alum	Yes
		MenB Trumenba	Alum	Yes
		Pneumococcal Prevnar 13	Alum	Yes
		HiB	Alum	Yes
 Polysaccharide	 None	Pneumococcal polysaccharide PPSV23	None	Yes

Requerimientos de una vacuna exitosa

- Segura
- Estable
- Económica
- Alta tasa de respuesta
- Debe prevenir la infección o en su defecto la enfermedad. De no ser posible, debe prevenir las formas graves y la muerte
- Debe proveer protección duradera con bajo número de inmunizaciones
- Debe prevenir la transmisión



Algunos ejemplos de vacunas

Ejemplos de vacunas a virus vivos atenuados y a virus inactivados: antipoliomielítica

Sabín o antipoliomielítica oral (su uso fue discontinuado recientemente). Vacuna atenuada.

- ✓ En principio incluía 3 cepas de virus poliomielíticos vivos y atenuados (I, II y III) y luego 2 de ellos (los tipos I y III).
- ✓ Administración: oral
- ✓ El virus vacunal replica en orofaringe y en intestino, induciendo una respuesta humoral con producción de IgA secretoria en mucosas.
- ✓ Eficaz para inmunización colectiva: El virus se excreta con las heces y es infeccioso para el entorno (por cada vacunado se inmunizarían 10 contactos). Muy útil epidemiológicamente porque restringe o bloquea la transmisión de virus salvaje.
- ✓ Contraindicada en individuos inmunocomprometidos (inmunodeficientes y pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores) y embarazadas.

Salk o antipoliomielítica parenteral. Vacuna inactivada.

- ✓ Incluye los tres poliovirus inactivados
- ✓ Se aplica en forma intramuscular y produce inmunidad sistémica a través de anticuerpos circulantes. Los anticuerpos que induce previenen la infección de SNC.
- ✓ Es muy efectiva como inmunización individual (100% de eficacia), pero no constituye una barrera epidemiológica.

Vacunas atenuadas: antituberculosa

Tuberculosis: Enfermedad producida por *M. tuberculosis*

- Forma más común: tuberculosis pulmonar.
- Formas más graves (extrapulmonares) pueden producir artritis, meningitis, osteomielitis, etc.

CC

Vía de contagio más común: Inhalación del bacilo que una persona enferma transmite a través de la tos o el estornudo.

Vacuna BCG

Formulada con una cepa atenuada derivada de *M. bovis*

La vacuna NO induce producción de anticuerpos protectivos pero sí una respuesta T CD4+ productora de IFN- γ . También induce una respuesta mediada por linfocitos T CD8+

- Evita la diseminación por vía hematógica (bacteriemia) que se produce en la primoinfección natural por *M. tuberculosis*
- 70-80% eficacia par proteger de formas severas de tuberculosis en la infancia, particularmente meningitis tuberculosa
- La protección contra la enfermedad pulmonar (más común en adultos) es muy variable entre individuos
- NO debe aplicarse a individuos inmunocomprometidos

Estrategia de vacunación

Única dosis: recién nacidos, antes de egresar de la maternidad.

Vacunas con componentes modificados (toxoides). Ejemplo: vacuna antitetánica

Vacuna antitetánica:

- Basada en un Toxoide (toxina cuya actividad tóxica ha sido suprimida, pero conserva su inmunogenicidad).
- Previene el Tétanos: enfermedad neurológica severa ocasionada por *Clostridium tetani* que produce una neurotoxina (tetanospasmina).
- Mecanismo de prevención: Anticuerpos sistémicos neutralizantes de la neurotoxina. Esto evita que la misma se una a células blanco antes de que se active la respuesta inmune frente al patógeno.
- Luego del esquema de vacunación los niveles protectivos de anticuerpos persisten 10 años. Por este motivo deben aplicarse dosis de refuerzo cada 10 años.

La protección se sustenta en la preexistencia de niveles de Acs suficientes para neutralizar la acción de la toxina producida por la infección por el patógeno hasta tanto se active una respuesta al mismo

Infecciones por bacterias capsuladas

Ejemplo: Enfermedades ocasionada por *Streptococcus pneumoniae*

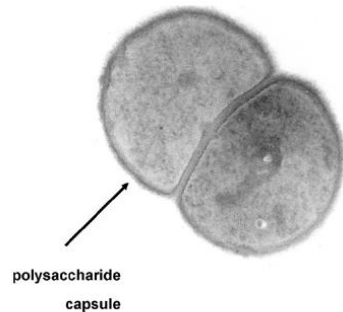
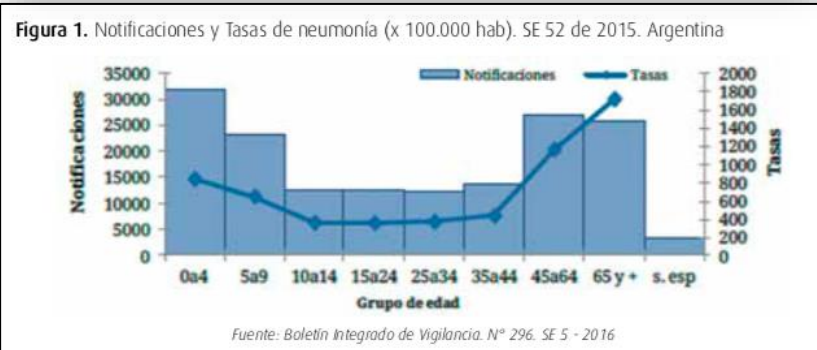
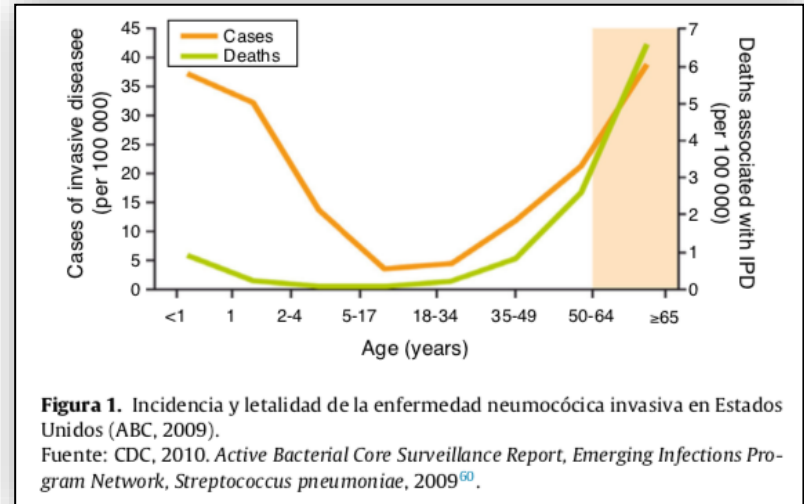
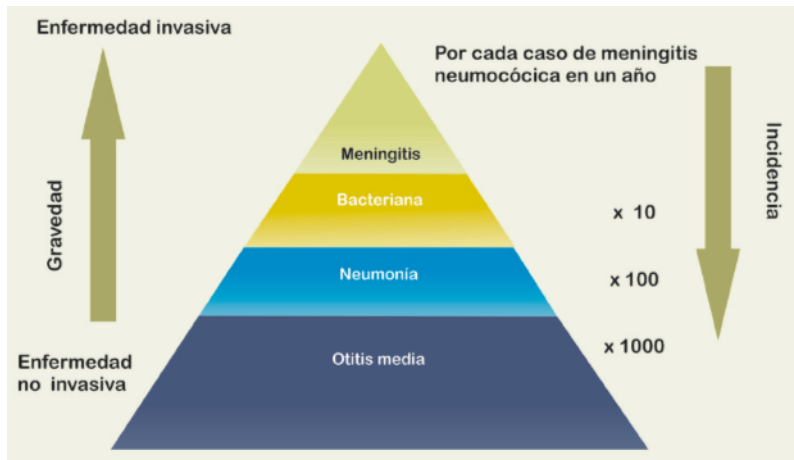


Fig. 1. Scanning electron microscope image of *Streptococcus pneumoniae*.



***Streptococcus pneumoniae* (comúnmente llamado neumococo)**
Se conocen 90 serotipos basados en el polisacárido capsular

Vacunas para prevenir infecciones por bacterias capsuladas

Vacunas polisacáridas

Consisten de polisacáridos purificados de la cápsula del patógeno.

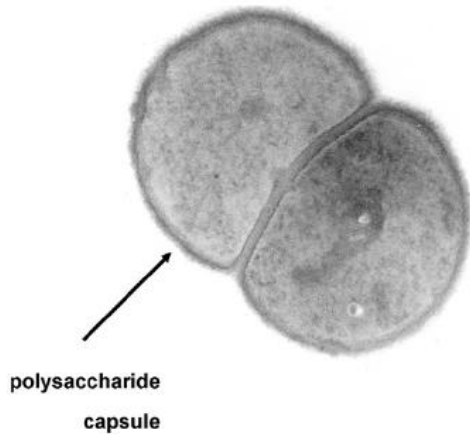
Inducen una respuesta T-independiente.

Vacunas conjugadas

Consisten de polisacáridos capsulares conjugados a una proteína que actúa como “Carrier” que aporta el componente necesario para transformar a la respuesta en T-dependiente. Suelen emplearse como carriers al toxoide tetánico o al diftérico, de modo tal de despertar también una respuesta contra el mismo.

Inducen una respuesta T-dependiente.

Vacunas polisacáridas

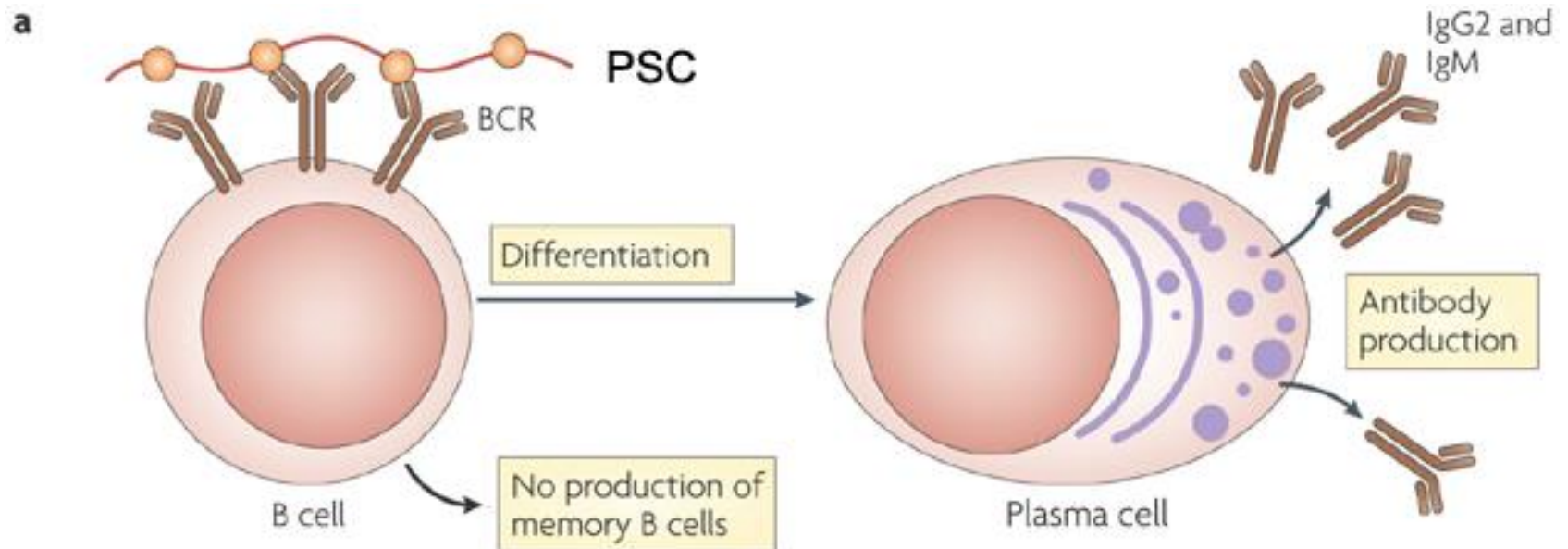


Los polisacáridos capsulares son antígenos
T -independientes



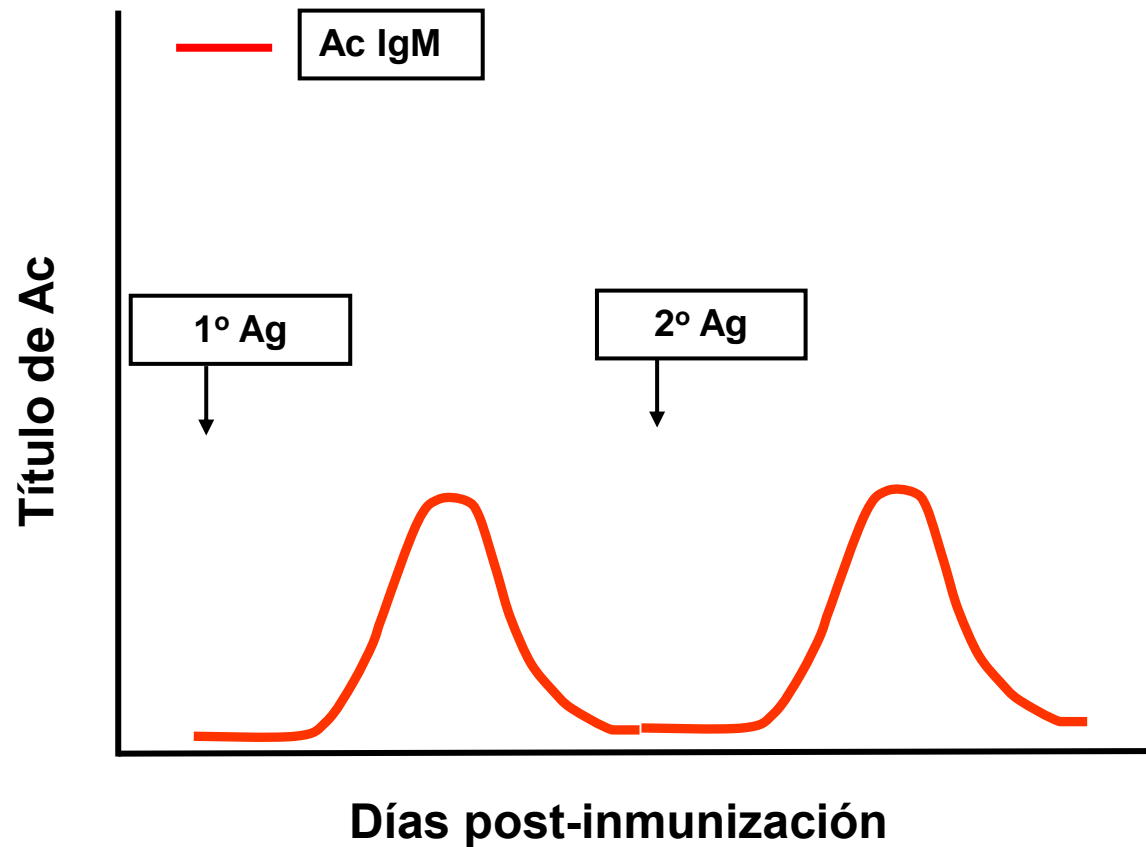
Sólo activan a linfocitos B2M y linfocitos B1

Fig. 1. Scanning electron microscope image of *Streptococcus pneumoniae*.

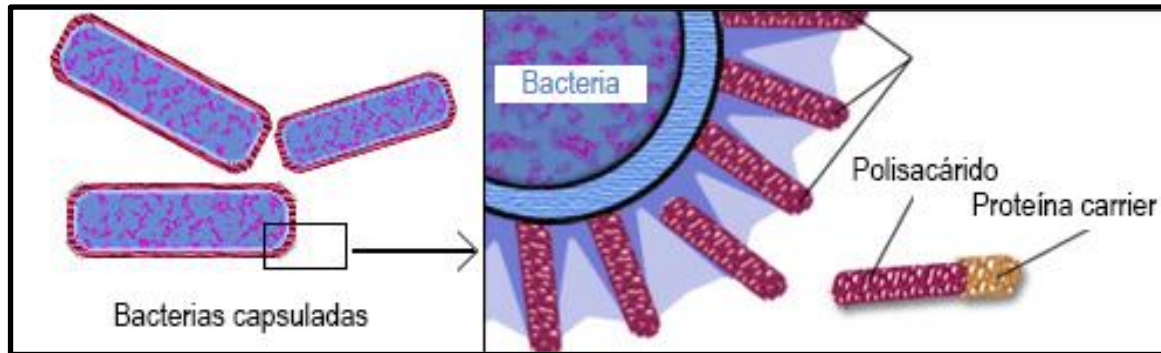


Cinética de la respuesta humoral frente a polisacáridos capsulares (Ag T-independientes)

- Principalmente Ac IgM
- No Rta secundaria
- No hay maduración de afinidad



Vacuna conjugada: Estrategia para inducir una respuesta antipolisacárida por linfocitos B2



Conjugación del PSC a un Carrier proteico para que los linfocitos B2 que reconozcan al PS puedan recibir una señal de los linfocitos TFH y activarse



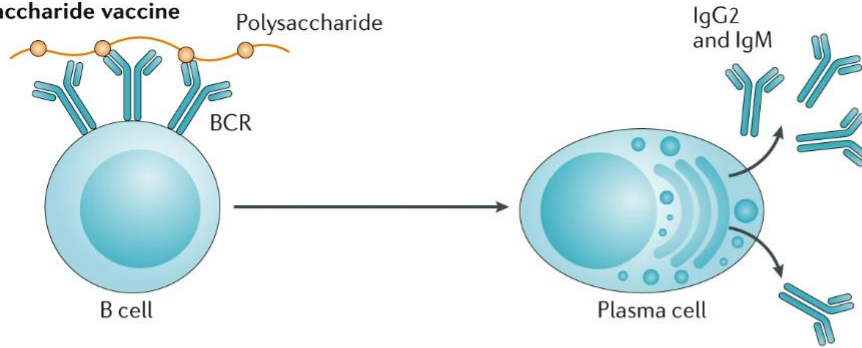
Respuesta al PSC T-dependiente

Estrategia para inmunizar a menores de dos años y mayores de 65 años con polisacáridos capsulares

Vacunas conjugadas

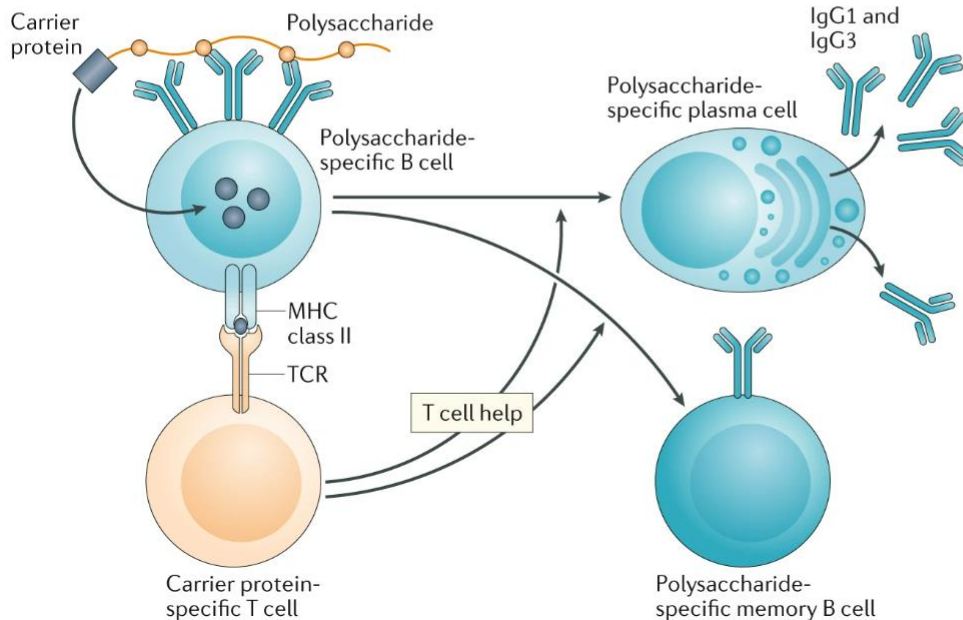
From: [A guide to vaccinology: from basic principles to new developments](#)

a Polysaccharide vaccine



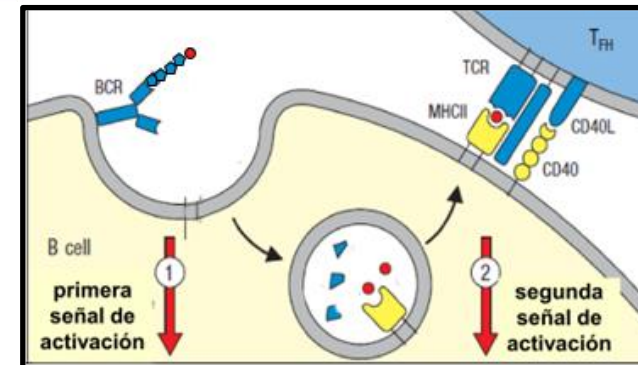
- No production of memory B cells
- Short-lived antibody production
- No affinity maturation
- No immune response in infants <2 years

b Protein-polysaccharide conjugate vaccine

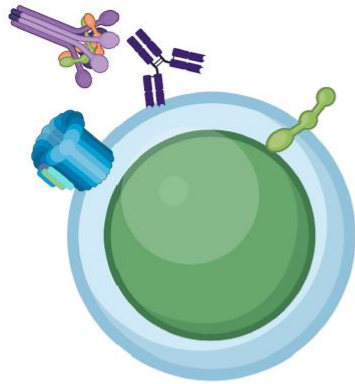


- Affinity maturation
- Induction of memory B cells
- Long-lived antibody production
- Improved immune responses in infants

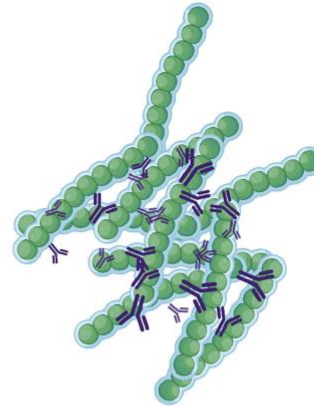
Respuesta T-dependiente



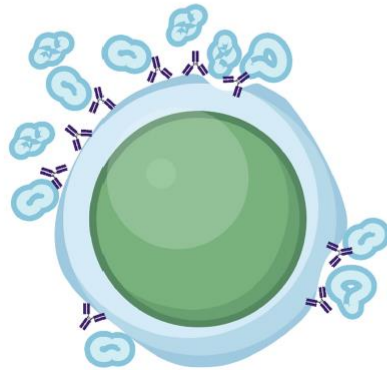
Mecanismos de acción de los anticuerpos antipolisacáridos capsulares inducidos por la vacunación



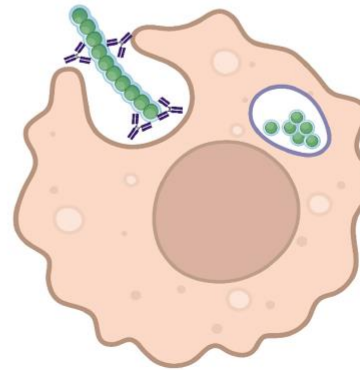
Complement deposition



Agglutination

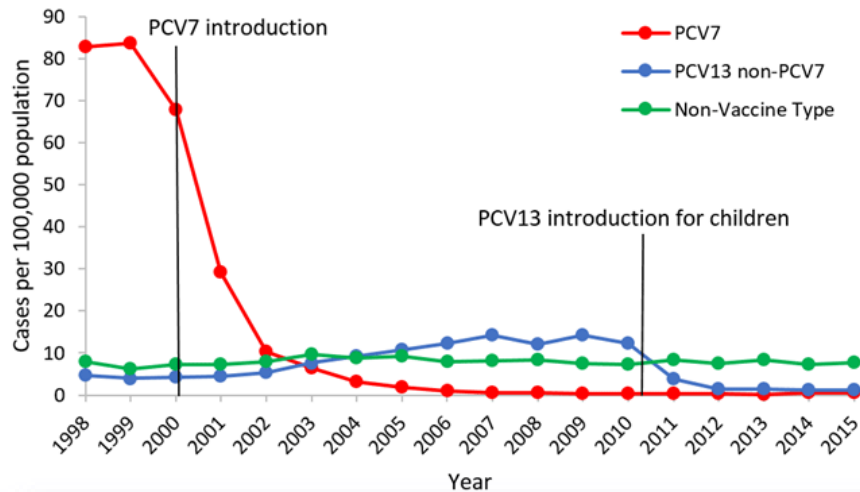


Capsule Shedding

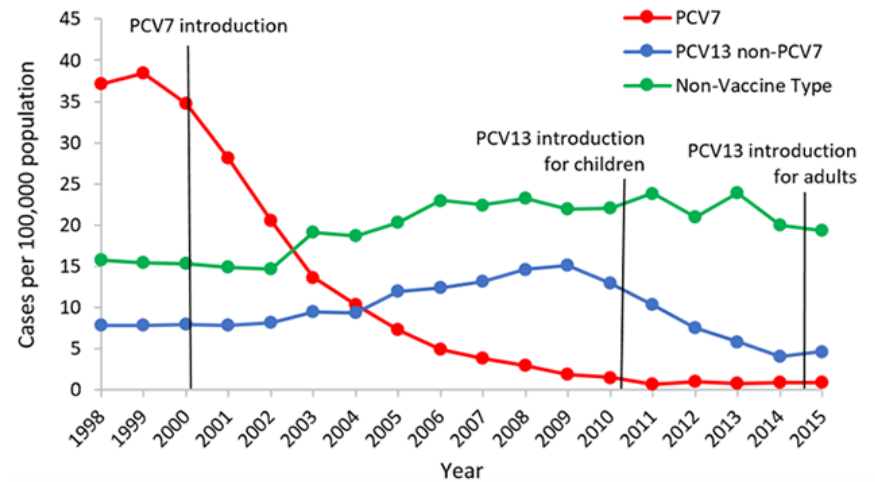


Opsonophagocytosis

Impacto de la introducción de la vacuna conjugada en las tasas de enfermedad neumocócica invasiva



Tasas de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 5 años 1998–2015 USA



Tasas de enfermedad neumocócica invasiva en adultos mayores de 65 años 1998–2015 USA

La prevención de la enfermedad invasiva es mediada por la existencia de niveles protectivos de anticuerpos preexistentes.

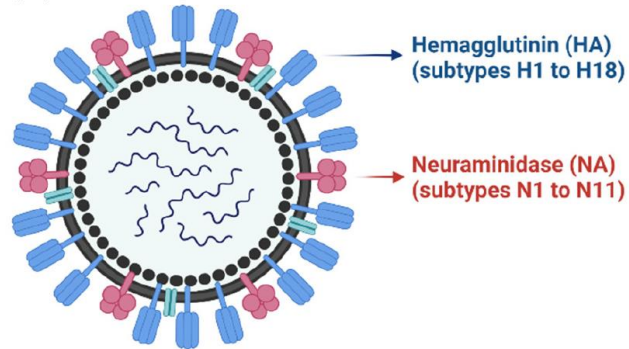
Vacunas conjugadas incluidas en el calendario nacional de vacunación

- ***Vacuna conjugada anti-Haemophilus influenzae b***
- ***Vacuna conjugada anti-pneumocócica***
- ***Vacuna conjugada anti-meningocócica***

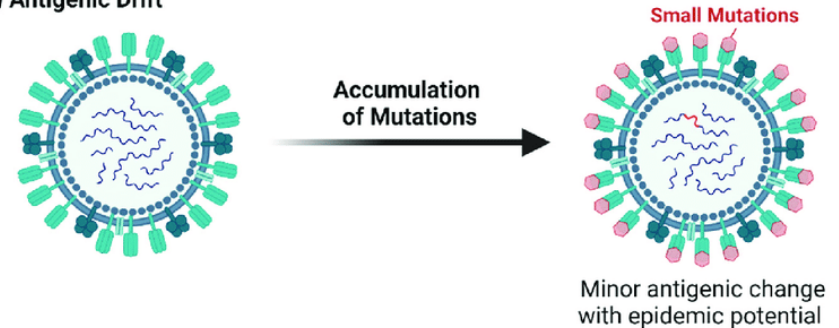
Vacunas inactivadas

Ejemplo: Vacuna para prevenir gripe (Influenza)

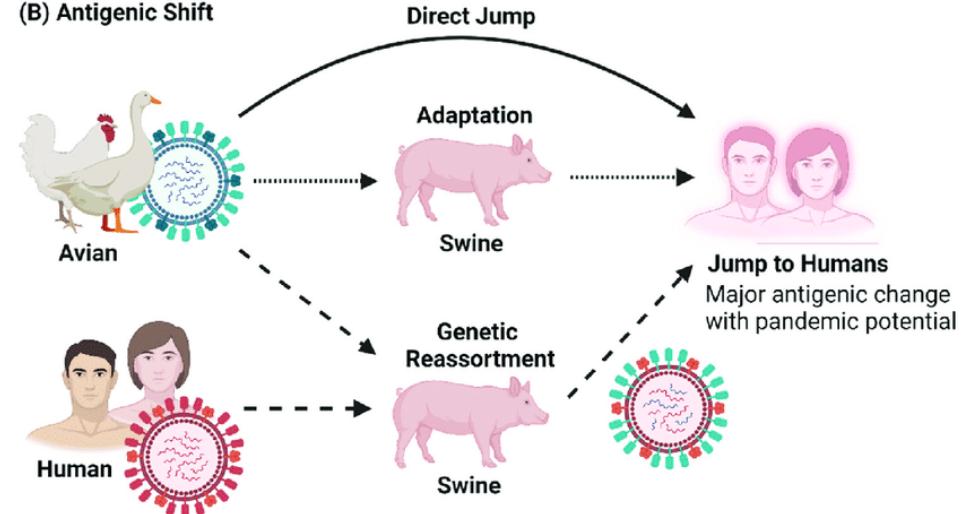
(A)



(A) Antigenic Drift



(B) Antigenic Shift



Human	Swine	Domestic Poultry	Waterfowl Shorebirds	Equine	Sea Mammals	Bat
H1/N1	H1/N1	H1/N1	H1/N1		H1	
H2/N2	H2/N2	H2/N2	H2/N2		N2	
H3/N3	H3	H3/N3	H3/N3	H3	H3/N3	
N4	H4	H4/N4	H4/N4		H4	
H5	H5	H5/N5	H5/N5		N5	
H6/N6	H6/N6	H6/N6	H6/N6			
H7/N7		H7/N7	H7/N7	H7/N7	H7/N7	
N8		H8/N8	H8/N8	N8		
H9/N9	H9	H9/N9	H9/N9		N9	
H10		H10	H10		H10	N10
		H11	H11			N11
		H12	H12			
		H13	H13		H13	
		H14	H14			
		H15	H15			
		H16	H16			
						H17
						H18

Vacunas inactivadas

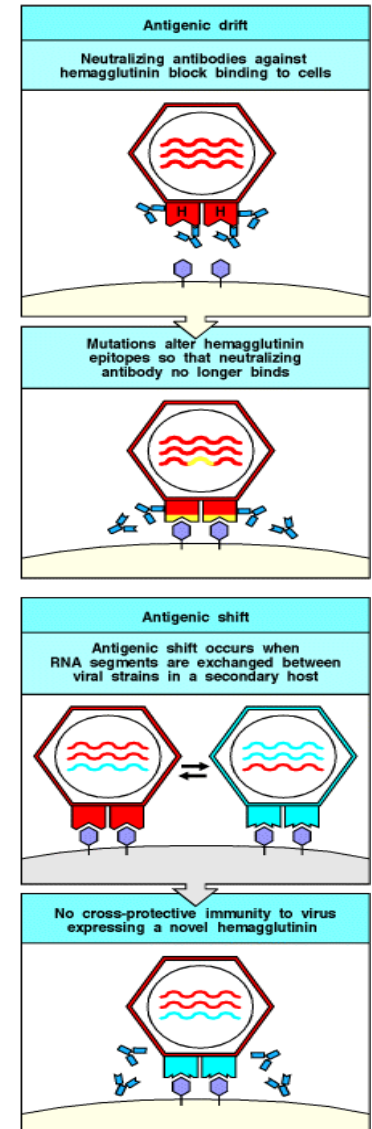
Ejemplo: Vacuna para prevenir gripe (Influenza)

- Contiene 3 cepas de virus de la gripe (dos del tipo A una del tipo B) fraccionado (subvirión), inactivado con formaldehído y purificado, obtenidas en cultivos celulares de embrión de pollo.
- Debido a la alta variabilidad antigénica del virus y a la declinación del título de anticuerpos, debe renovarse anualmente incluyendo las nuevas cepas circulantes.
- La protección conferida se correlaciona con los títulos de anticuerpos anti-hemaglutinina y neuraminidasa (antígenos inmunodominantes)

VACUNACIÓN ANTIGRIpal 2022

¿A QUIÉN ESTÁ DIRIGIDA?

- **Personal de salud**
- **Personas gestantes:** en cada embarazo y en cualquier trimestre de la gestación
- **Personas puérperas:** hasta el egreso de la maternidad -máximo 10 días-, si no recibió la vacuna durante el embarazo.
- **Niños y niñas de 6 a 24 meses de edad** (son dos dosis, si no recibió dos dosis anteriormente)
- **Personas entre los 2 y 64 años que tengan factores de riesgo:** orden médica o documentación que certifique la existencia de enfermedades preexistentes incluidas entre los factores de riesgo (excepto obesos).
- **Personas de 65 años y mayores**



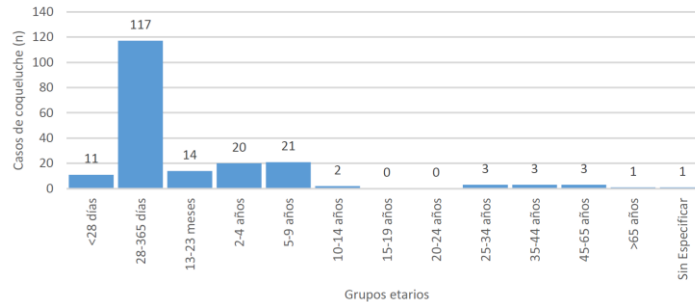
Vacuna contra *Bordetella pertussis*

Bordetella pertussis es responsable de la tos ferina, tos convulsa o coqueluche.

Enfermedad muy contagiosa de vías respiratorias altas con posibles complicaciones: neumonía, compromiso cardiológico o neurológico.

Grupo de mayor riesgo: Lactantes (particularmente < 2 meses).

Grafico 12- Casos de coqueluche confirmados por grupo etario. Argentina 2022.



Fuente: Elaboración propia de DICEI en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS C2 - SIVILA) y SNVS2.0.

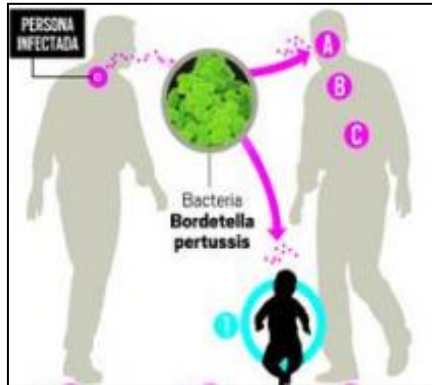
Adultos cuadros más leves, pero son una fuente de contagio importante para los menores.

Tipos de vacunas para Pertussis:

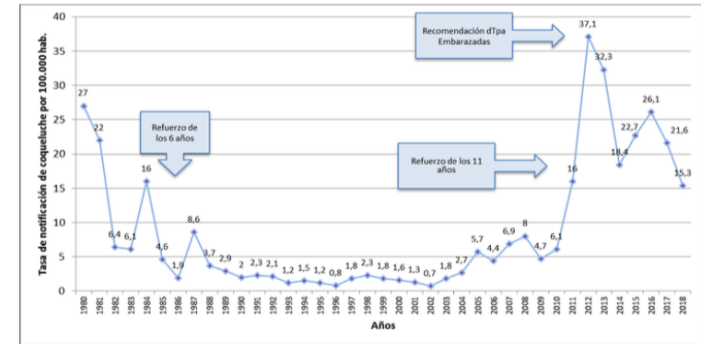
- **Celular (inactivada).** Forma parte de
 - ✓ la quíntuple celular que se aplica en tres dosis durante el primer año de vida (2, 4 y 6 meses) y en los refuerzos a los 15-18 meses (quíntuple celular)
 - ✓ la triple bacteriana celular (5-6 años).
- **Acelular (con antígenos proteicos de Pertussis):** Forma parte de la
 - ✓ La triple bacteriana acelular que se aplica a los 11 años, en cada embarazo y a personal de salud en contacto con niños menores de un año.

Vacuna contra *Bordetella pertussis*

Estrategia de protección: vacunación del entorno



Casos sospechosos notificados de coqueluche 1980-2018 en Argentina.



Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.

- Las tasas de notificación se mantienen por encima de las registradas previo al brote del año 2011.

En 2013 Argentina incorpora la vacunación con la vacuna acelular en embarazadas e implementa vacunación masiva en 2016. **Impactos positivos en tasas de incidencia y de letalidad**

Impacto de la vacunación en embarazadas para prevención de infección de lactantes.

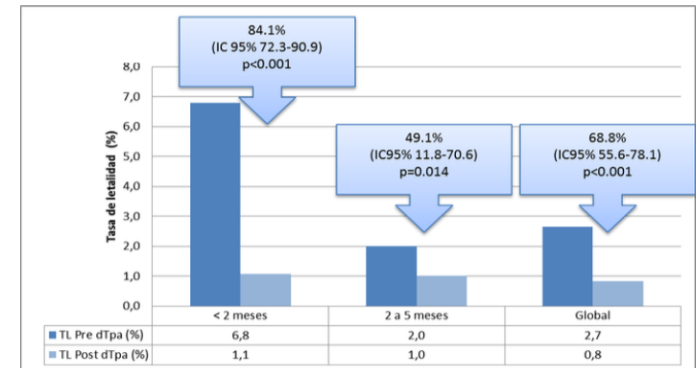


Gráfico 14- Coqueluche. Tasas de incidencia por 100.000/hab. y letalidad (%). Argentina 2011-2022.



Fuente: DICEI en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS C2 SVILA- SNVS2.0), Dirección de Estadísticas e Información de Salud y de los Informes Jurisdiccionales.

Comparación de tasas de letalidad de coqueluche pre (2011-2012) y post (2012-2017) estrategia de vacunación con dTpa en embarazadas



Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.

Secretaría de
Gobierno de Salud

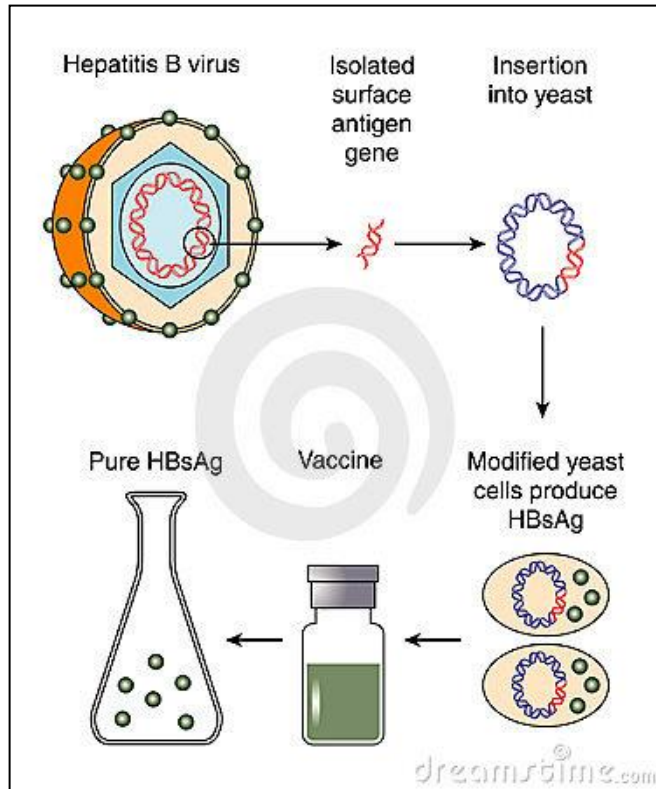


Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Vacunas recombinantes

Ejemplo: Vacuna para prevenir Hepatitis B

Consiste de la proteína de superficie del virus de Hepatitis B (HBsAg), obtenida a partir del clonado del gen que codifica a dicho antígeno, su expresión en levaduras y purificación.



La vacuna es altamente efectiva ya que administrada en forma apropiada, induce protección en el 95% de los individuos

Se administra con sales de aluminio como adyuvante.

Vacunas con partículas tipo virus

Ejemplo: Vacuna para prevenir infección por virus del Papiloma Humano (VPH)

Infección por VPH

El VPH comprende una familia de virus que afecta muy frecuentemente tanto a mujeres como a varones. Se transmite por contacto sexual. Es un virus de fácil transmisión y es muy común.

Clasificación:

- VPH “de bajo riesgo oncogénico”, que generalmente se asocian con lesiones benignas, como verrugas y lesiones de bajo grado.
- VPH “de alto riesgo oncogénico”, dentro de los cuales los más comunes son el 16 y el 18.

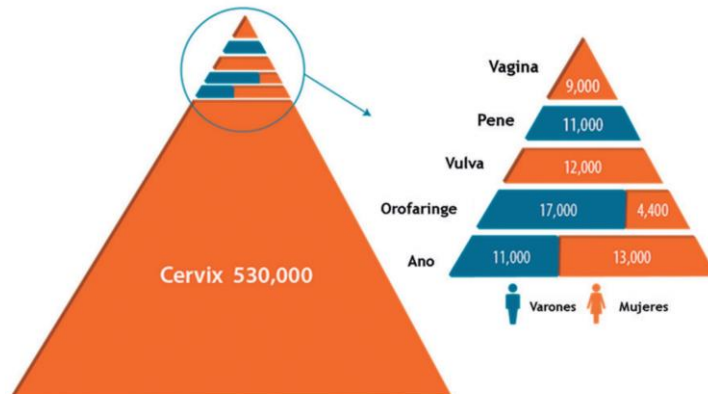
La infección persistente por estos tipos virales puede evolucionar a cáncer.

Vacuna para VPH

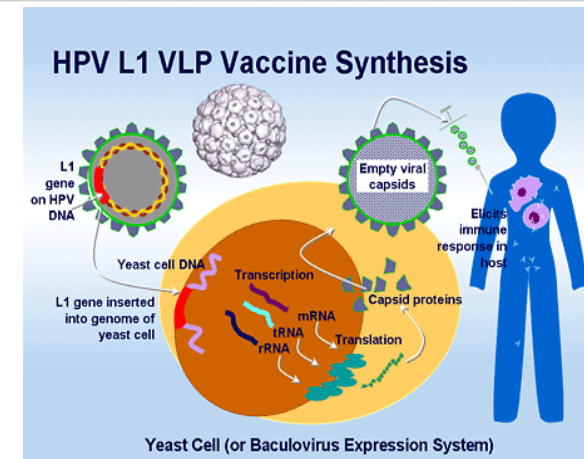
Consiste de partículas similares al virus (VLP, en inglés) compuestas de la proteína estructural principal de la cápside viral (L1).

Para su producción, el gen que codifica a L1 fue clonado en levaduras o Baculovirus. Una vez expresada la proteína se autoensambla generando las VLP, las cuales pueden ser luego purificadas.

Figura 1. Número de cánceres causados por VPH en el mundo cada año



Fuente: National Institutes of Health. Estados Unidos. 2012



Estrategia de vacunación

1era dosis: 11 años.

2da dosis: con un intervalo mínimo de 6 meses, después de la 1era. dosis.

Como estrategia adicional se recomienda la vacunación contra VPH para mujeres y varones entre 11 y 26 años que vivan con VIH y trasplantados con esquema de 3 dosis (0, 2 y 6 meses).

Vacuna anti-hepatitis A

Vacuna que contiene al virus inactivado

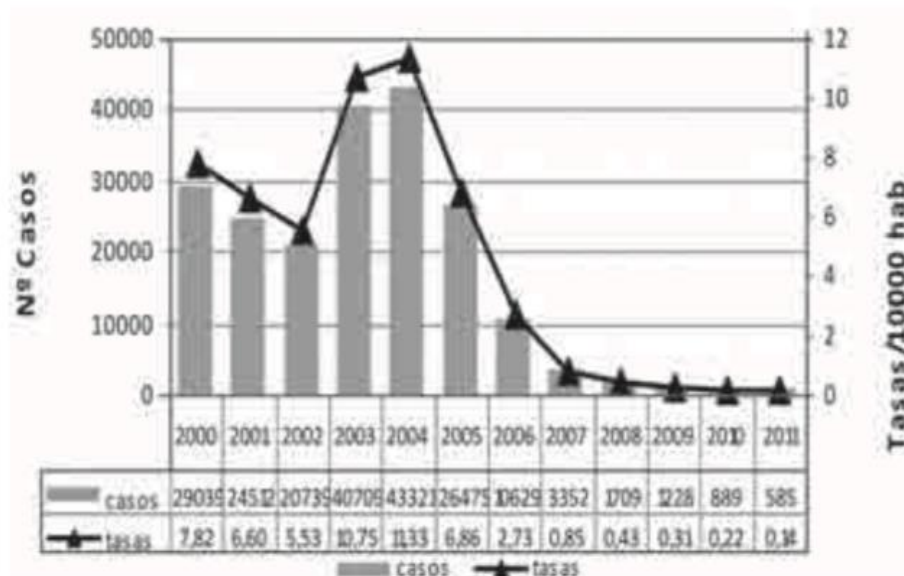
Incorporación al calendario en junio 2005 con 1 dosis al año de vida

Adultos deben tener serología previa y se indican 2 dosis (0-6 meses)

La introducción de la vacuna contra la hepatitis A en el Calendario Nacional de Vacunación: una nueva realidad

Hepatitis A immunisation in the argentinean mandatory schedule

Dra. Ángela Gentile^a, Dra. Margarita D. Ramonet^b y Dra. Mirta Ciocca^c



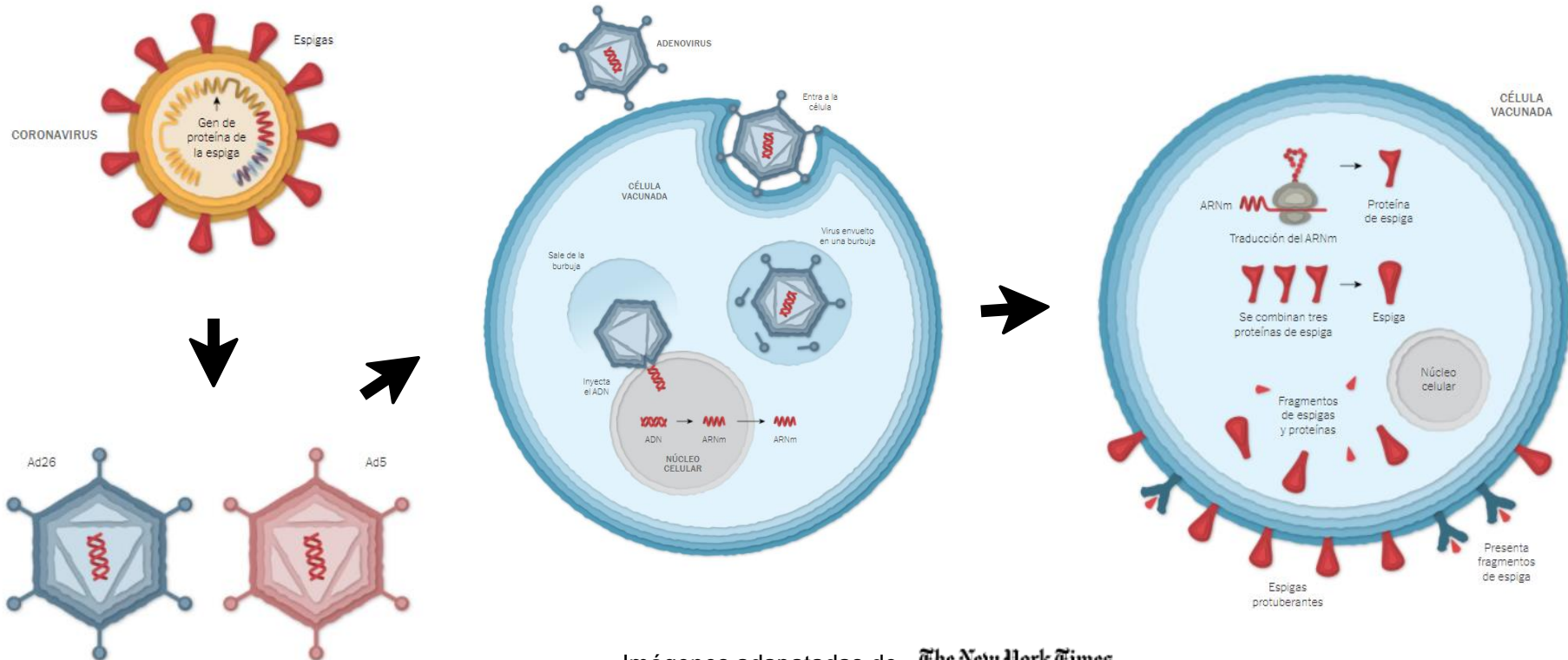
RESUMEN

La hepatitis A (HA) presenta una evolución benigna, pero en ocasiones puede causar una insuficiencia hepática aguda con necesidad de trasplante. En 2003, en un consenso realizado en la Sociedad Argentina de Pediatría, se recomendó la incorporación de la vacuna contra la HA en el calendario nacional. Esto se concretó por decreto ministerial y se efectivizó a partir del 1 de junio de 2005, con la obligación de aplicar una dosis de la vacuna a todos los niños al año de edad. Desde entonces, se registró una disminución marcada de casos y no se documentaron cuadros de insuficiencia hepática aguda desde el año 2006. Los estudios de seguimiento mostraron, hasta el momento, una circulación viral baja y la persistencia de anticuerpos hasta los 5 años posteriores a su introducción.

Vacunas para COVID-19 aprobadas por distintas autoridades regulatorias mundiales

ARNm	Vectores adenovirales	Vacunas inactivadas	VLP	Subunidad proteica	ADN
Pfizer/BioNTech Moderna	Instituto Gamaleya (Sputnik V) Oxford/AstraZeneca Cansino Jonhson&Jonhs on	Sinopharm Sinovac	Medicago (Covifenz)	Novavax Abdala Soberana 02 Soberana plus	Zydus Cadila (ZyCoV-D)
ARNm que codifica a la proteína Spike del SARS-CoV-2	Vectores adenovirales deficientes en replicación que portan el gen que codifica a la proteína Spike del SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 inactivado	Proteínas Spike organizadas en una estructura similar a una cápside viral sin material genético	Proteínas Spike del SARS-CoV-2 purificadas	ADN conteniendo al gen que codifica para la Spike del SARS-CoV-2

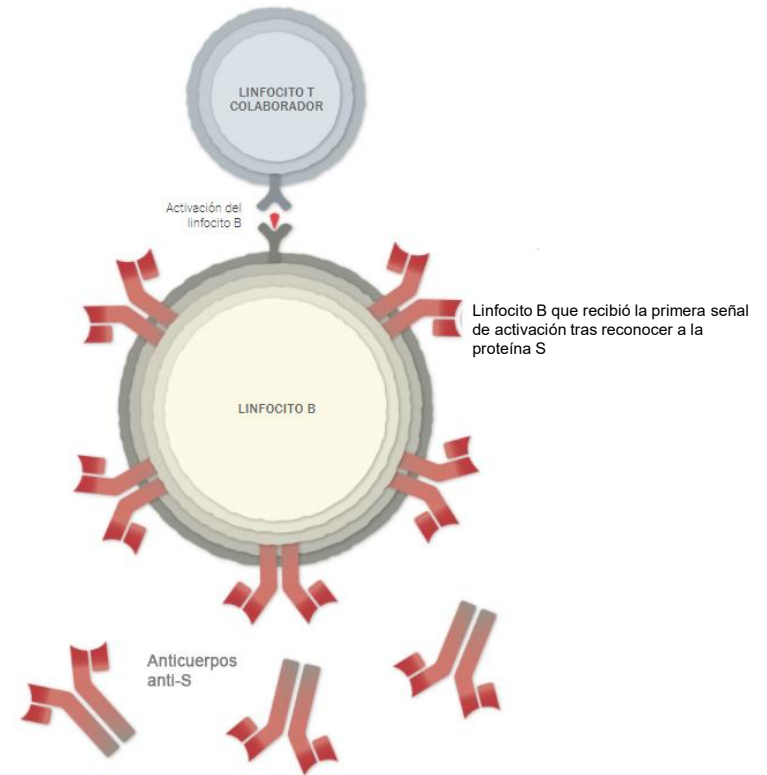
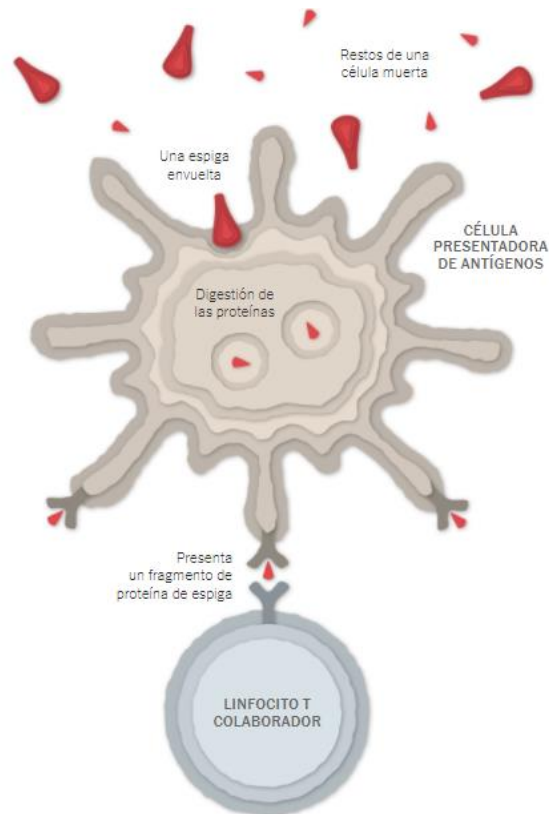
¿Cómo inducen protección las vacunas con vectores adenovirales?



Imágenes adaptadas de *The New York Times*

<https://www.nytimes.com/es/interactive/2021/health/sputnik-vacuna-covid.html>

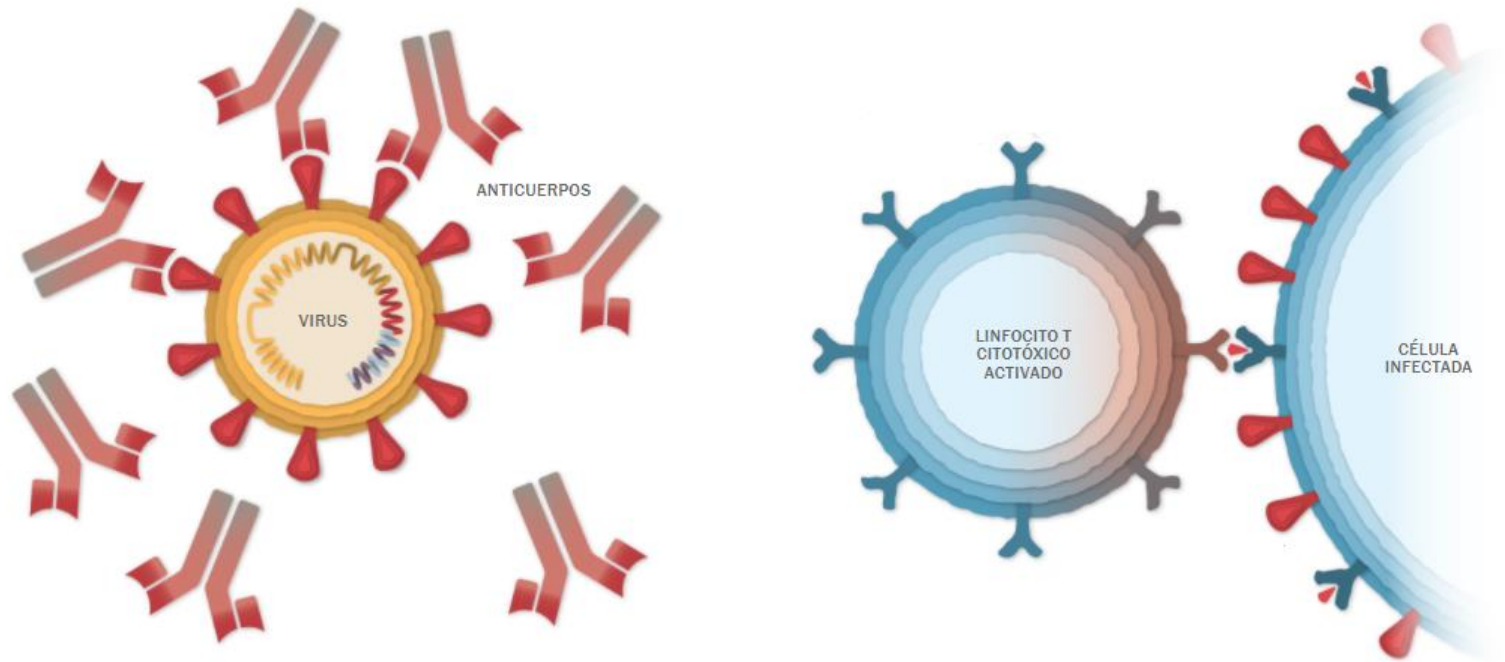
¿Cómo se activa la respuesta adaptativa?



Imágenes adaptadas de *The New York Times*

<https://www.nytimes.com/es/interactive/2021/health/sputnik-vacuna-covid.html>

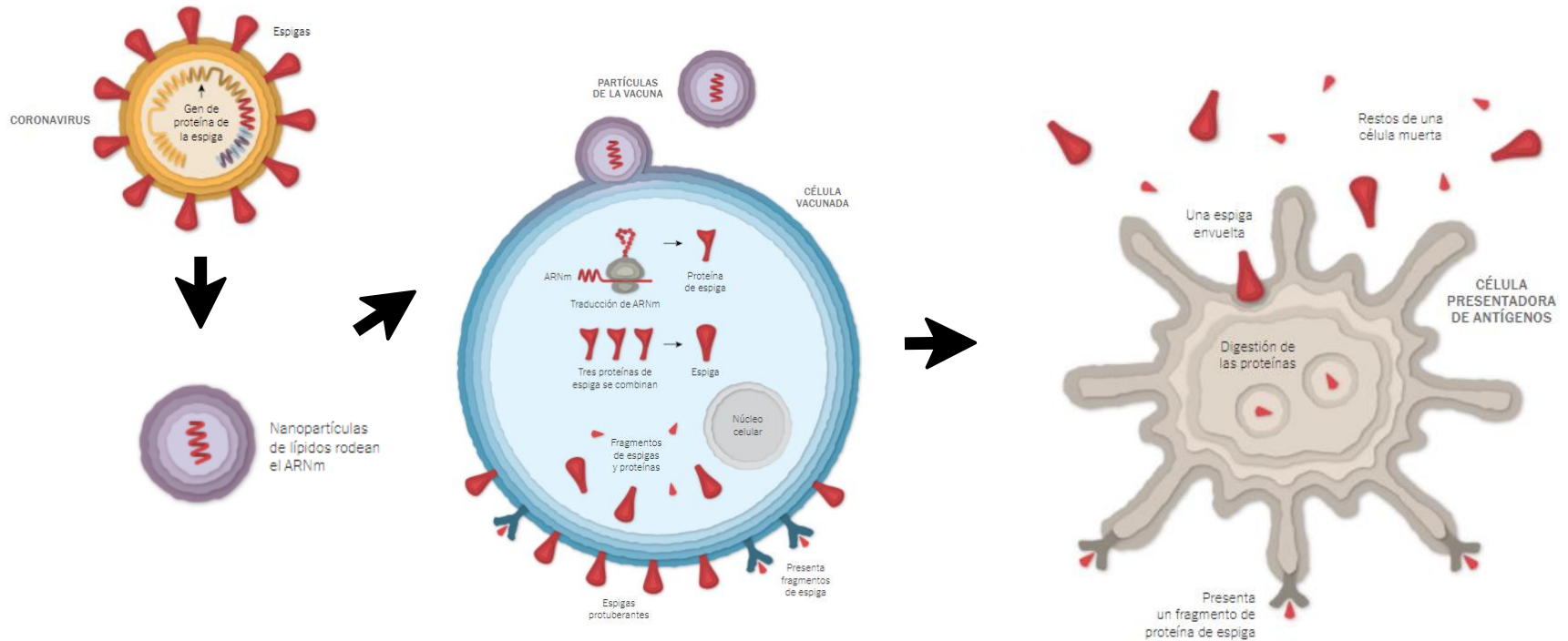
¿Qué sucede cuando el individuo vacunado se enfrenta al SARS-CoV-2?



Imágenes adaptadas de *The New York Times*

<https://www.nytimes.com/es/interactive/2021/health/sputnik-vacuna-covid.html>

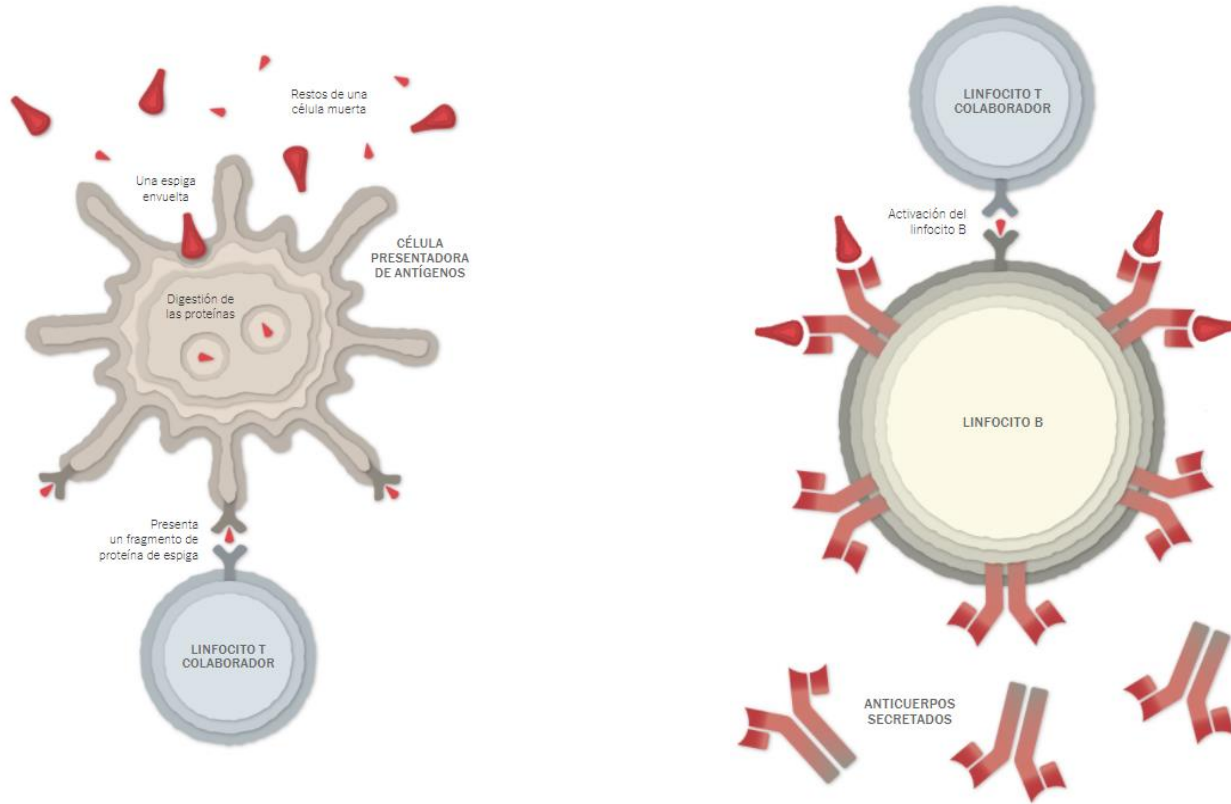
¿Cómo inducen protección las vacunas a ARNm?



Imágenes adaptadas de **The New York Times**

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/pfizer-biontech-covid-19-vaccine.html>

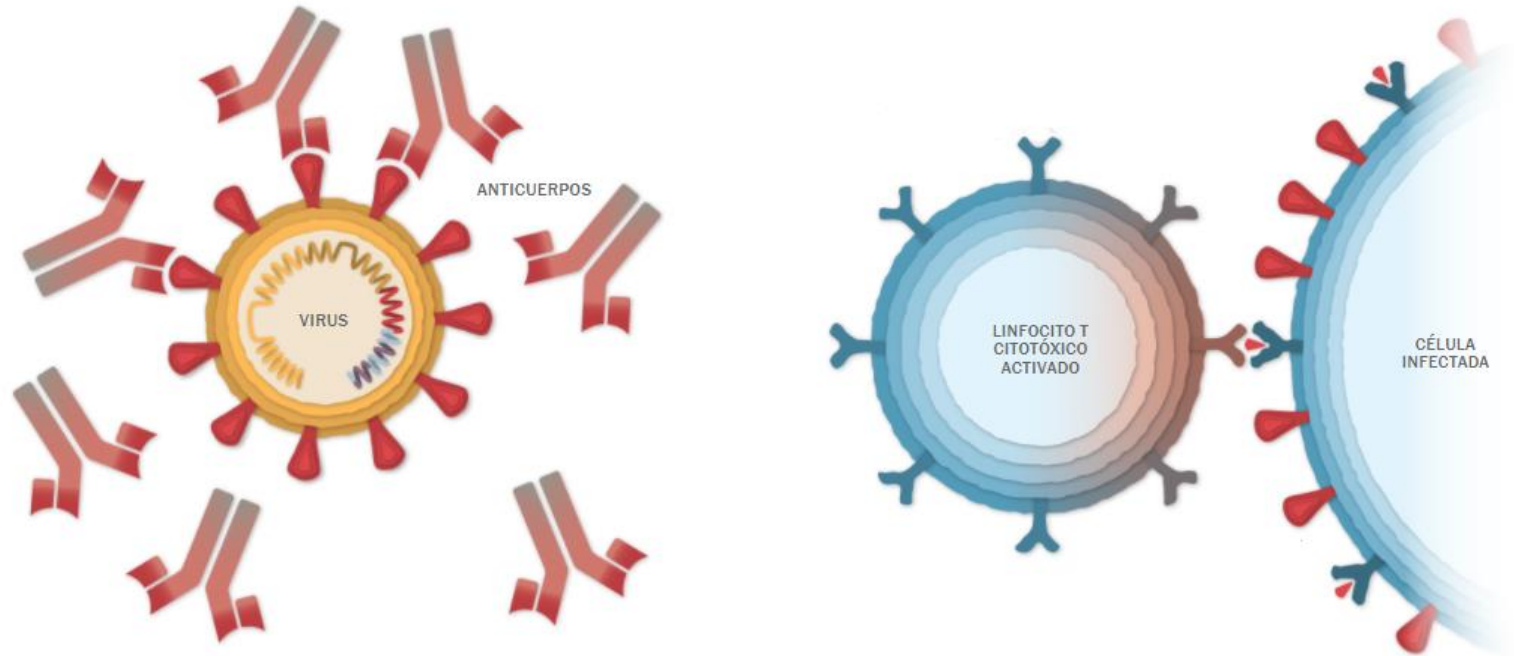
¿Cómo se activa la respuesta adaptativa?



Imágenes adaptadas de **The New York Times**

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/pfizer-biontech-covid-19-vaccine.html>

¿Qué sucede cuando el individuo vacunado se enfrenta al SARS-CoV-2?

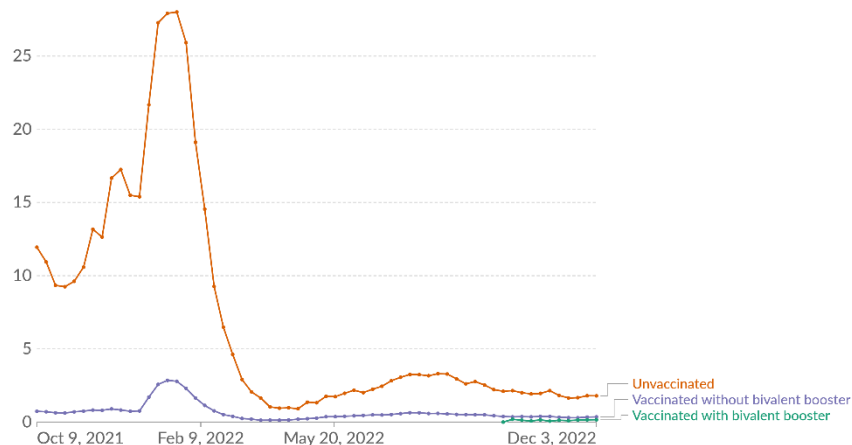


Imágenes de adaptadas de *The New York Times*
<https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/pfizer-biontech-covid-19-vaccine.html>

Vacunas anti-SARS-CoV-2

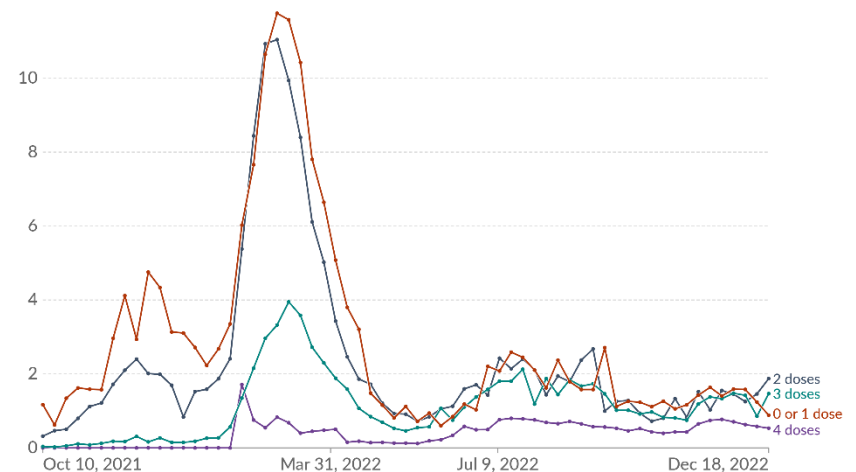
1. Muy eficientes para prevenir enfermedad severa y mortalidad por COVID-19.

United States: COVID-19 weekly death rate by vaccination status, All ages
Death rates are calculated as the number of deaths in each group, divided by the total number of people in this group. This is given per 100,000 people.



Source: Centers for Disease Control and Prevention, Vaccine Breakthrough/Surveillance and Analytics Team
Note: The mortality rate for the 'All ages' group is age-standardized to account for the different vaccination rates of older and younger people.
OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

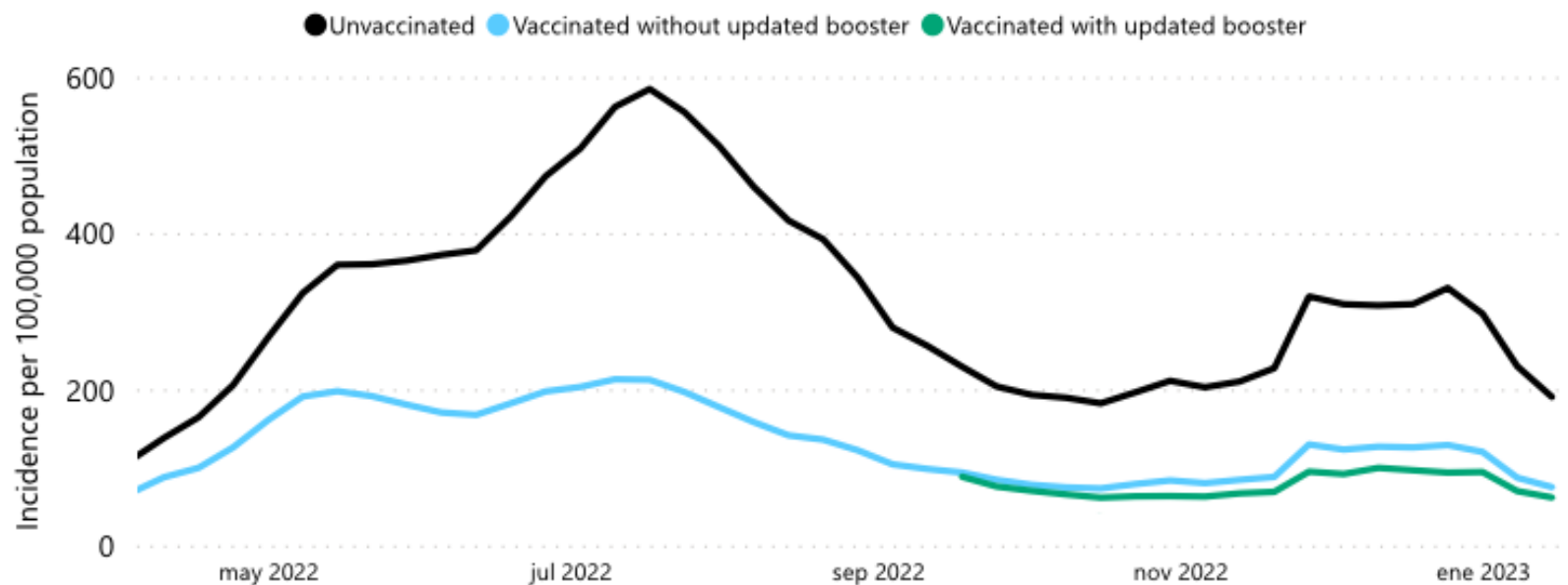
Chile: COVID-19 weekly death rate by vaccination status, All ages
Death rates are calculated as the number of deaths in each group, divided by the total number of people in this group. This is given per 100,000 people.



Source: Department of Epidemiology, Ministry of Health, via Ministry of Science GitHub repository
OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY
Note: The mortality rate for the 'All ages' group is age-standardized to account for the different vaccination rates of older and younger people.

Rates of COVID-19 Cases by Vaccination Status in Ages 18 and Older

April 03, 2022–January 21, 2023 (25 U.S. jurisdictions)



Vacunas anti-SARS-CoV-2

- 1. Muy eficientes para prevenir enfermedad severa y mortalidad por COVID-19.**

Sin embargo....

- 2. No inducen una fuerte respuesta de anticuerpos en la puerta de entrada de la infección (mucosa nasofaríngea).**
- 3. La respuesta sistémica de anticuerpos decae en los meses posteriores a la vacunación, por lo que se requieren administrar refuerzos periódicos.**
- 4. Pueden surgir variantes del virus que disminuyen su efectividad.**

Vacunas bivalentes o bivariantes

- Hasta septiembre del 2022: VACUNAS MONOVALENTE: VARIANTE ORIGINAL (WUHAN)
- Desde octubre del 2022: se incorporan VACUNAS BIVALENTES: VARIANTE ORIGINAL (WUHAN) + ÓMICRON



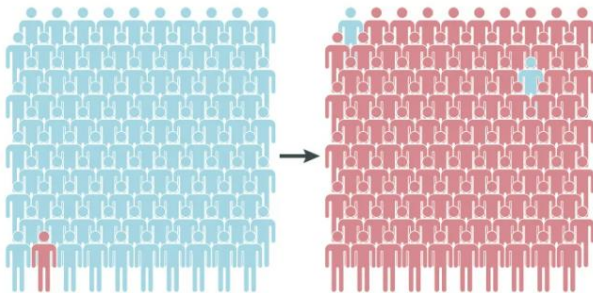
Mayor inmunogenicidad (mayor concentración de anticuerpos neutralizantes frente a los sublinajes de ómicron)

Mayor efectividad para prevenir la infección severa en adultos

La vacunación es un acto colectivo solidario

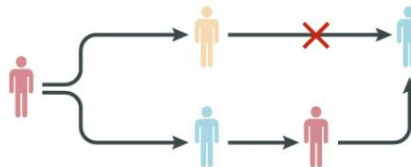
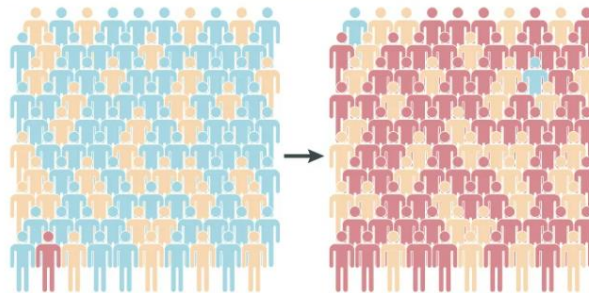
Concepto de inmunidad colectiva (inmunidad de rebaño)

No vaccination



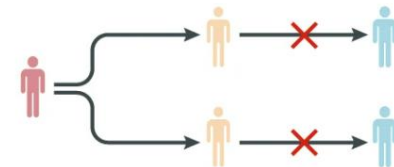
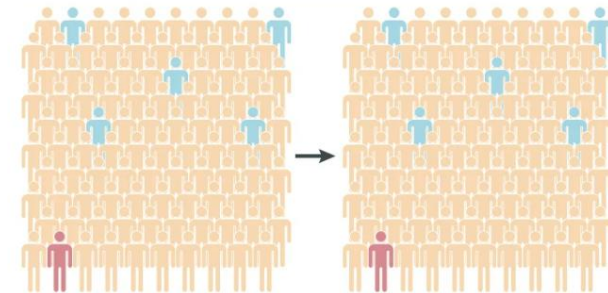
Infection passes from individuals with disease to susceptible individuals and spreads throughout the population

Vaccine coverage below threshold for herd protection



Infection can still pass to susceptible individuals and spread throughout the population except to those who are vaccinated

Vaccine coverage above threshold for herd protection



Infection cannot spread in the population and susceptible individuals are indirectly protected by vaccinated individuals



Umbrales de inmunidad colectiva de enfermedades prevenibles por vacunación

Enfermedad	Transmisión	Número básico de reproducción	Umbral de inmunidad colectiva
Sarampión	Aérea	12-18	92-95%
Pertussis	Gotitas en el aire	12-17	92-94%
Difteria	Saliva	6-7	83-86%
Rubéola	Gotitas en el aire	6-7	83-86%
Viruela	Gotitas en el aire	5-7	80-86%
Polio	Fecal-oral	5-7	80-86%
Paperas	Gotitas en el aire	4-7	75-86%
SARS	Gotitas en el aire	2-5	50-80%
Ebola	Fluidos corporales	1.5-2.5	33-60%
Influenza	Gotitas en el aire	1.5-1.8	33-44%

<https://ourworldindata.org/vaccination#how-vaccines-work-herd-immunity>

Calendario Nacional de Vacunación

El Estado Nacional garantiza **VACUNAS GRATUITAS** en centros de salud y hospitales públicos de todo el país

Vacunas Edad	EXCLUSIVO ZONAS DE RIESGO																Fiebre Amarilla (*)	Fiebre Hemorrágica Argentina
	BCG (1)	Hepatitis B	Neumococo Conjugada 13 valente (2)	Quíntuple o Pentavalente (3)	IPV (4)	Rotavirus	Meningococo ACYW	Antigripal	Hepatitis A	Triple Viral (5)	Varicela	Triple Bacteriana Celular (6)	Triple Bacteriana Acelular (7)	Virus Papiloma Humano	Doble Bacteriana (8)	Virus Sincicial Respiratorio (9)		
Recién nacido	única dosis (A)	dosis neonatal (B)																
2 meses			1º dosis	1º dosis	1º dosis	1º dosis (D)												
3 meses							1º dosis											
4 meses			2º dosis	2º dosis	2º dosis	2º dosis (E)												
5 meses							2º dosis											
6 meses				3º dosis	3º dosis													
12 meses			refuerzo						única dosis	1º dosis								
15 meses							refuerzo	dosis anual (F)			1º dosis							
15-18 meses				1º refuerzo														
18 meses																	1º dosis (O)	
24 meses																		
5 años					1º refuerzo					2º dosis	2º dosis	2º refuerzo						
11 años							única dosis	dosis anual (G)					refuerzo	única dosis(M)			refuerzo (P)	
A partir de los 15 años									iniciar o completar esquema (J)									única dosis (Q)
Adultez		iniciar o completar esquema (C)	Esquema secuencial (G)												refuerzo cada 10 años			
Embarazo								una dosis (H)					una dosis (K)			única dosis(N)		
Puerperio								una dosis (I)		iniciar o completar esquema (J)								
Personal de salud								dosis anual					una dosis (L)					

(1) Previene formas graves de tuberculosis.
(2) Previene meningitis, neumonía y sepsis por neumococo.
(3) DTP-HB- Hib: previene Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva, Hepatitis B, Haemophilus Influenzae b.
(4) Vacuna antipoliomielítica inactivada tipo Salk.
(5) Previene sarampión, rubéola y paperas.
(6) DTP previene difteria, tétanos y tos convulsiva.
(7) dTpa previene difteria, tétanos y tos convulsiva.
(8) dT previene difteria y tétanos.
(9) VSR Previene la bronquiolitis y la neumonía causadas por el VSR en niños y niñas desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad mediante la vacunación de las personas gestantes.
(A) Antes de egresar de la maternidad.
(B) En los primeros 12 horas de vida.
(C) Vacunación Universal. Si no hubiera recibido el esquema completo, deberá completarlo. En caso de tener que iniciar: aplicar 1º dosis, 2º dosis al mes de la primera y 3º dosis a los seis meses de la primera.
(D) La 1ª dosis debe administrarse antes de las catorce semanas y seis días o tres meses y medio de vida.
(E) La 2ª dosis debe administrarse antes de las veinticuatro semanas o los seis meses de vida.
(F) Deberán recibir en la primovacunación 2 dosis de la vacuna separadas al menos por cuatro semanas.
(G) Recomendada a personas con factores de riesgo y adultos de 65 años o más.
(H) En cada embarazo deberán recibir la vacuna antigripal en cualquier trimestre de la gestación.
(I) Puérperas deberán recibir vacuna antigripal si no la hubiesen recibido durante el embarazo, antes del egreso de la maternidad y hasta un máximo de diez días después del parto.

(J) Si no hubiera recibido dos dosis de triple viral o una dosis de triple viral + 1 dosis de doble viral, después del año de vida para los nacidos después de 1965.
(K) Aplicar a partir de la semana 20 de gestación en cada embarazo independientemente del tiempo transcurrido desde la dosis previa.
(L) Personal de salud que asista menores de 12 meses. Revacunar cada 5 años.
(M) Varones y mujeres.
(N) Se aplica entre las semanas 32 y 36 del embarazo durante la temporada de circulación del VSR.
(O) Residentes en zonas de riesgo.
(P) Residentes en zona de riesgo si la 1ª dosis la recibió antes de los 2 años.
(Q) Residentes y/o trabajadores con riesgo ocupacional en zona de riesgo y que no hayan recibido anteriormente la vacuna.
(*) Toda persona entre 2 y 59 años residente en zona de riesgo debe recibir 1 dosis (consultar previamente con el equipo de salud las contraindicaciones para esta vacuna).

0800 222 1002
argentina.gob.ar/salud/vacunas



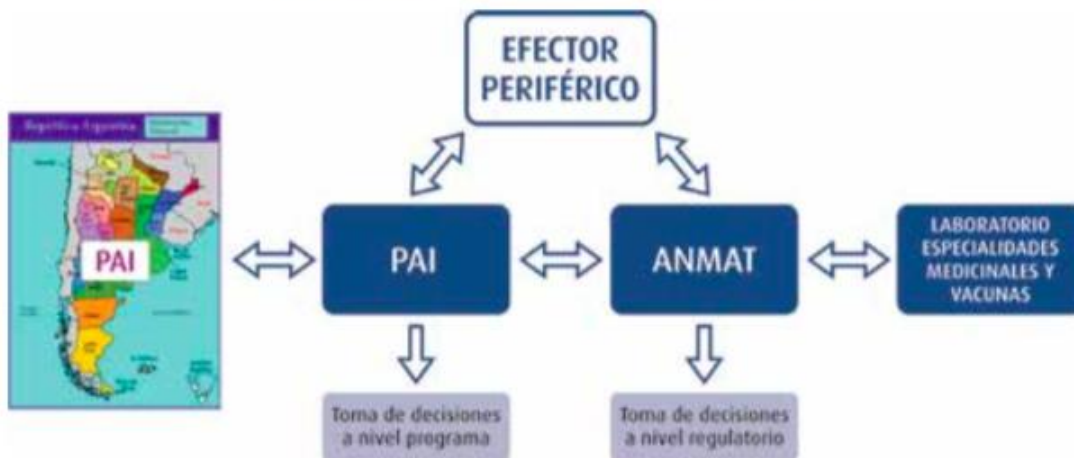
¿Cómo sabemos que las vacunas son seguras?

ESAVI

Los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización, (ESAVI), se definen como todo cuadro clínico que se presenta después de la administración de una vacuna y que supuestamente pueda atribuirse a la misma.

1. Completar la ficha de notificación del **ESAVI**.
2. Enviar a centros **PAI provinciales**.
3. Los PAI remitirán la información al **programa nacional** de inmunizaciones.
4. Esta ultima entidad derivara la información al **ANMAT**.
5. Implementación de medidas por el ANMAT según cada caso.
6. Generación por el ANMAT de informes y boletines con la información recibida.

Vigilancia de ESAVI (Res. Min. 23/03/99)



La notificación puede ser realizada por cualquier integrante del equipo de salud, en las primeras 24 horas en los casos de ESAVI grave, y dentro de la primera semana en el resto.

¿Por qué bajan las coberturas?

1. Las vacunas son víctimas de su propio éxito: dejamos de ver las enfermedades que previenen y perdemos la percepción de riesgo que implica contraerlas.
2. La difusión de noticias falsas (o «fake news») y mitos sobre vacunas, reducen la eficacia de las campañas de vacunación.
3. La pandemia de COVID-19 afectó la concurrencia de los padres a vacunar a los niños

The New York Times

SALUD GLOBAL

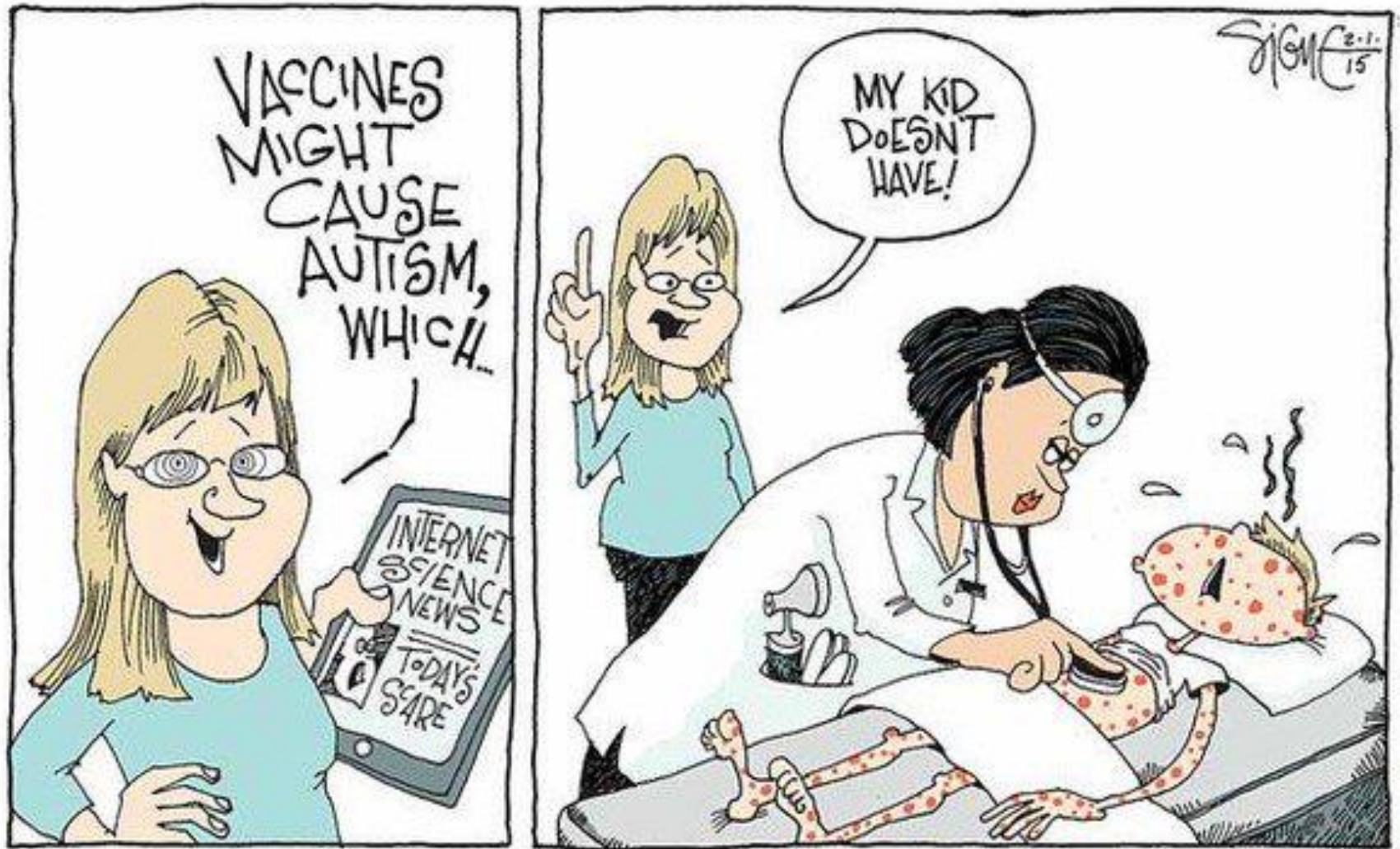
La polio estaba erradicada en casi todo el mundo. Pero este año reapareció

La historia de la poliomielitis parecía una de éxito de la ciencia. Solo dos países no habían logrado erradicar el poliovirus salvaje. En 2022, ha habido reveses inquietantes.

¿Qué sucede cuando las coberturas son inadecuadas?

Si las coberturas de
vacunación bajan, las
enfermedades vuelven.

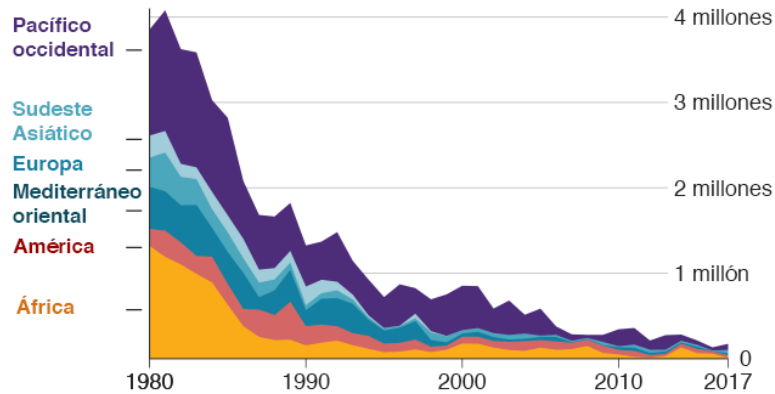
¿Por qué bajan las coberturas?



Vacunas: una de las estrategias de mayor impacto en la salud pública junto a medidas de saneamiento ambiental pero aún con grupos opositores....
¿Por qué?

Los casos de sarampión han disminuido notablemente desde la década de 1980

Número de casos confirmados por región, 1980-2017



Fuente: OMS

BBC

EL PAÍS

SOCIEDAD

EDUCACIÓN MEDIO AMBIENTE IGUALDAD SANIDAD CONSUMO ASUNTOS SOCIALES LAICISMO COMUNICACIÓN

SARAMPIÓN

Europa registra el brote más letal de sarampión en dos décadas

Desde 2017 se han registrado tantos muertos, 69, como en los 17 años anteriores



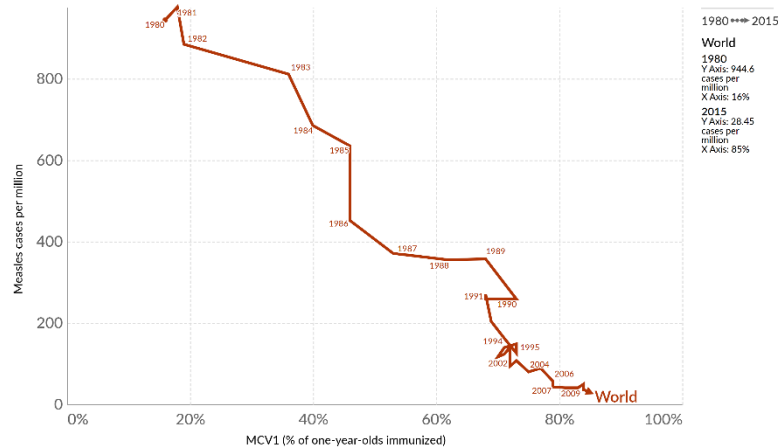
EMILIO DE BENITO

Madrid · 22 ENE 2019 · 08:17 CET



Measles vaccine coverage worldwide vs. measles cases worldwide

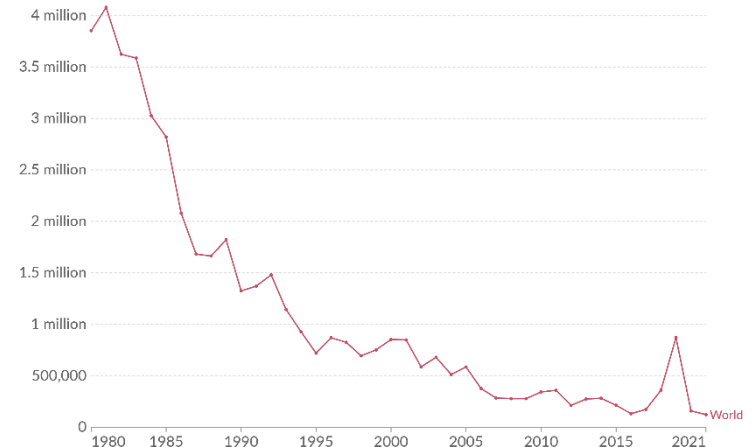
Shown on the x-axis is the share of 1-year-olds who have been vaccinated against measles (MCV1) in a given year.



Source: World Health Organisation (WHO); UNICEF; UNPD

OurWorldInData.org/vaccination/ • CC BY

Reported cases of measles, 1980 to 2021



Source: WHO, Global Health Observatory

OurWorldInData.org/vaccination/ • CC BY

AUTISMO

EARLY REPORT

Early report

Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith

- Se estudiaron 12 niños referidos a una unidad de gastroenterología pediátrica, con historia de desarrollo normal seguido de pérdida de capacidades adquiridas (incluyendo lenguaje) asociado a diarrea y dolor abdominal.
- Los niños fueron estudiados por exámenes neuro y gastroenterológicos (RMN cerebro, EEG, fibrocolonoscopia, PL, etc)
- Los desórdenes de comportamiento incluían: Autismo (9), psicosis (1), encefalitis (2).
- Los síntomas de comportamiento fueron asociados temporalmente, por los padres, a la vacunación MMR (8 niños, rango 1-14 días), sarampión (1 niño), y a un episodio de otitis media (1 niño).
- Todos los niños tuvieron alteraciones gastrointestinales como hiperplasia nodular linfoide o inflamación crónica no específica.

-En la discusión establece una probable asociación entre las manifestaciones en el comportamiento y la inflamación gastrointestinal, de acuerdo a lo hallado en estudios previos.

Viral encephalitis can give rise to autistic disorders, particularly when it occurs early in life.¹⁵ Rubella virus is associated with autism and the combined measles, mumps, and rubella vaccine (rather than monovalent measles vaccine) has also been implicated. Fudenberg¹⁶ noted that for 15 of 20 autistic children, the first symptoms developed within a week of vaccination.

We did not prove an association between measles, mumps, and rubella vaccine and the syndrome described. Virological studies are underway that may help to resolve this issue.

- En 1995 Wakefield sospecha que el sarampión puede jugar un rol en la génesis de la Enfermedad de Crohn, por lo que diseña un kit diagnóstico para la misma que involucra la detección del virus. Con ellos planea ganar mucho dinero.
- Posteriormente esgrime que la vacuna puede ser causal de esta enfermedad.
- En 1996, el abogado del grupo antivacunas JABS, Richard Barr, se pone en contacto con el Dr. para que lo ayude a probar la relación entre vacuna de sarampión y enfermedad, con el fin de poder demandar a las farmacéuticas fabricantes de las mismas.

- La conexión con JABS le aseguró un flujo de pacientes pediátricos hijos de padres antivacunas que estaban convencidos en la relación entre las vacunas y las enfermedades de sus hijos.
- El primer paciente fue un niño de tres años con enfermedad de Crohn y autismo. Su idea fue probar la asociación de la vacuna con estas enfermedades.
- Por la investigación del periodista Británico Brian Deer, se supo que Wakefield falsificó varios datos:
 - El tiempo entre vacunación y desarrollo de los síntomas fue “acomodado”.
 - 3 de los 9 niños que el estudio aseguraba que tenían autismo, no lo tenían.
 - De los que sí padecían autismo, solo 1 tenía la forma que Wakefield decía se asociaba a la vacunación.
 - En varios de los casos, el autismo estaba presente previo a la vacunación.



Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

Following the judgment of the UK General Medical Council's Fitness to Practise Panel on Jan 28, 2010, it has become clear that several elements of the 1998 paper by Wakefield et al¹ are incorrect, contrary to the findings of an earlier investigation.² In particular, the claims in the original paper that children were "consecutively referred" and that investigations were "approved" by the local ethics committee have been

proven to be false. Therefore we fully retract this paper from the published record.

The Editors of The Lancet

The Lancet, London NW1 7BY, UK

- 1 Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; **351**: 637–41.
- 2 Hodgson H. A statement by The Royal Free and University College Medical School and The Royal Free Hampstead NHS Trust. *Lancet* 2004; **363**: 824.

www.thelancet.com Vol 375 February 6, 2010

Published Online
February 2, 2010
DOI:10.1016/S0140-
6736(10)60175-4

Regulación de la vacunación - carácter obligatorio

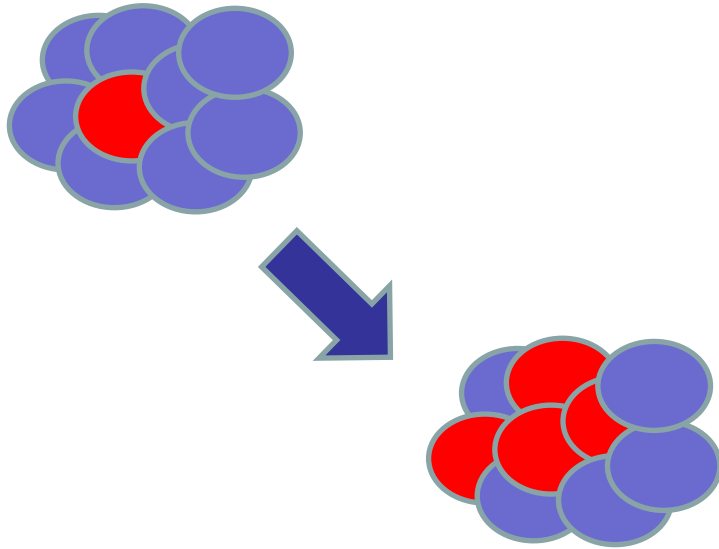
La primera regulación a nivel social de la vacunación data de 1806, en Piombino y Lucca del Principado Napoleónico donde se instauró de manera obligatoria la vacunación contra la viruela.



La vacunación mandatoria implica mayor igualdad social, en cuanto a que todos sus miembros comparten riesgos y beneficios de la vacunación

Algunos bioeticistas que promueven los valores de la autonomía del paciente y la vacunación mandatoria se consideran inaceptablemente paternalistas

Individuo vs comunidad



En una comunidad donde la mayoría de sus integrantes esta vacunado el riesgo para la adquisición de la enfermedad en cuestión es bajo debido a la reducción de la circulación del patógeno.

Beneficio de inmunidad colectiva (inmunidad de rebaño) del no vacunado sin correr los riesgos asociados a la vacunación.

Si muchos individuos deciden no vacunarse la inmunidad colectiva disminuye y aumenta la chance de brotes de la enfermedad y entonces todos los integrantes de la comunidad se verán afectados incluso los vacunados

Decisión de no vacunación

Las motivaciones que originan esta conducta son variadas e incluyen cuestiones religiosas, filosóficas y creencias culturales o mitos muchas veces asociados a la falta de información adecuada.

Motivaciones religiosas: Testigos de Jehová, consideran a las vacunas como no naturales y rechazan su uso. O se considera que "interfieren en la voluntad de Dios".

Dentro de las motivaciones filosóficas se hace referencia al derecho de los padres de decidir el cuidado médico de sus hijos sin la interferencia del Estado, o sea al derecho de autonomía.

Argumentos de los padres “antivacunas”

El rechazo a la vacunación en el **60-70%** de los casos se debe a cuestiones relacionadas a su seguridad y potenciales **efectos adversos**.

- ✓ Síndrome Guillain-Barre
- ✓ Intususcepción
- ✓ Sobrecarga del sistema inmune
- ✓ Desarrollo de autismo
- ✓ Desarrollo de enfermedades autoinmunes
- ✓ Aumento de la susceptibilidad a infecciones

Otras razones para el rechazo a la vacunación:

- ✓ No funcionamiento de la vacuna
- ✓ Contraindicaciones medicas no reales
- ✓ Sentimiento anti-“Estado o anti-Gobierno”
- ✓ Creencia que su hijo no esta en riesgo
- ✓ Creencia que la enfermedad no es de riesgo
- ✓ Creencia de que es mejor inmunizarse naturalmente que a través de vacunas
- ✓ Costo

Abordaje de los padres que rechazan la vacunación

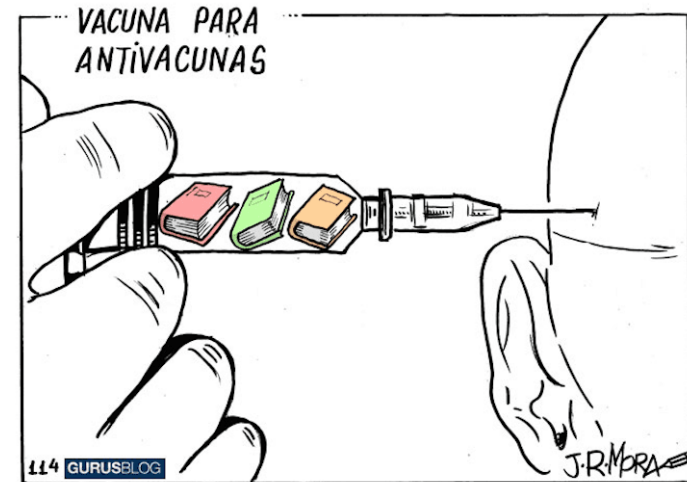
Hablar de mitos contribuye a
difundirlos, amplifica las dudas y
el rechazo a la vacunación.

Abordaje de los padres que rechazan la vacunación

- ✓ Dialogo positivo asumiendo que finalmente lo vacunará: escuchar la postura de los padres y entender sus creencias
- ✓ Diálogo no confrontativo y abierto: plantear objetivo en común (bienestar del niño), reflejar la extensa y compleja literatura en relación a la vacunación y su riesgo-beneficio, ofrecer información de fuentes reconocidas para tomar decisiones informadas
- ✓ Educación de los padres (links de sociedades reconocidas / libros)
- ✓ Mantener la relación medico – paciente
- ✓ Usar “calendario alternativo” cuando han fracasado otras intervenciones para no llegar a falta de vacunación total.

EDUCACION

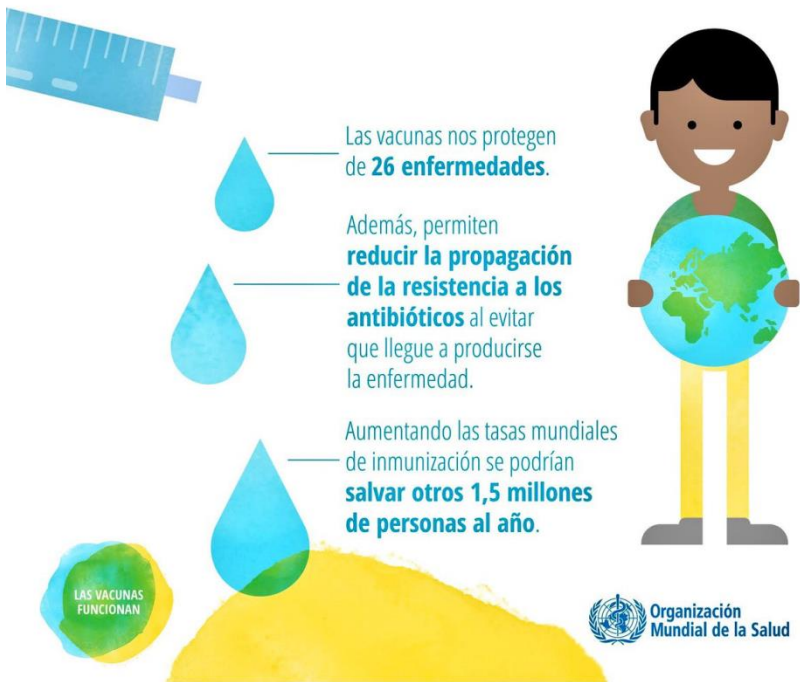
- ❖ Limitación de las vacunas: no son libres de riesgo ni 100% efectivas
- ❖ Efectos adversos: su gran mayoría menores y autolimitados.
- ❖ Conceptos erróneos
- ❖ Dolor: tto pre o post vacunación
- ❖ Morbilidad de enfermedades inmunoprev



Cada año evitan
de 2 a 3
millones de
muertes en el
mundo.

LAS VACUNAS FUNCIONAN PARA SALVAR VIDAS

La cifra estimada es **de 2 a 3 millones de muertes** evitadas cada año.



LA VACUNACIÓN es un acto colectivo



Cuando te vacunás no sólo te protegés vos,
también ayudás a proteger a quienes no están vacunados,
o no pueden hacerlo

OPS

Organización
Panamericana
de la Salud

Organización
Mundial de la Salud
WHO REGIONAL OFFICE FOR THE AMERICAS

#SaludParaTodos