

INMUNOLOGÍA

Apunte sobre vacunas

2026

Introducción

Las enfermedades infecciosas constituyen una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. Hay dos medidas que han tenido gran impacto en la salud pública modificando el curso evolutivo de las enfermedades infecciosas: las medidas de saneamiento y la implementación de vacunas a nivel mundial.

Las prácticas realizadas con el objetivo de modular la respuesta inmune frente a infecciones datan del siglo XVI, incluso mucho antes del desarrollo de la teoría microbiana como etiología de las enfermedades infecciosas, establecida por *Louis Pasteur* (1822-1895).

El término “vacunación” se origina a partir del trabajo de *Edward Jenner* (1749-1823) sobre *variola vaccinae* (viruela de la vaca) mediante el cual logró inmunizar contra la viruela humana utilizando la viruela bovina.

El avance en el campo de la biología, inmunología y biotecnología ha permitido superar el empirismo inicial que dominó el desarrollo de las vacunas, logrando en la actualidad vacunas más eficaces, seguras y con una base científica racional en su desarrollo.

Entendemos por “vacunación” a la inducción deliberada de la respuesta inmune que implica una exposición antigénica inductora de una respuesta inmune activa con el objetivo de conferir protección total o parcial para ese agente inmunizante. (Fig 1)

Inmunidad: activa vs. pasiva

Según el origen de la respuesta y la forma de adquisición

	ACTIVA el propio sistema inmune produce la respuesta	PASIVA se reciben anticuerpos o células ya formados
NATURAL	NATURAL Infección natural El contacto con el patógeno induce respuesta inmune y memoria. Ej.: padecer sarampión	NATURAL Transferencia materna <u>Anticuerpos transferidos</u> de madre a <u>hijo</u> a <u>través</u> de la placenta (IgG) o de la leche materna (IgA). Ej.: IgG transplacentaria
ARTIFICIAL	ARTIFICIAL Vacunación Exposición a un antígeno inocuo <u>que</u> induce <u>una respuesta</u> inmune <u>adaptativa</u> y memoria. Ej.: vacuna triple viral	ARTIFICIAL Administración de Ac o células Anticuerpos <u>preformados</u> (<u>gammaglobulinas estándar</u> o <u>hiperinmunes</u>) o transferencia celular adoptiva (linfocitos T, células CAR-T). Ej.: gammaglobulina antitetánica

Fig 1. Generación de respuesta inmune activa en forma natural (infección) o artificial (vacunación). Respuesta inmune pasiva generada en forma natural (transferencia de anticuerpos de madre a hijo) o artificialmente (administración de gammaglobulinas).

Breve reseña histórica sobre el origen de las vacunas

La viruela fue, desde tiempos remotos, una enfermedad que generaba epidemias en todo el mundo causando graves secuelas como ceguera y deformaciones, y cifras de mortalidad que alcanzaban un 20-30% de los afectados. Era de conocimiento popular que “en el mundo, nadie tiene verdaderamente esa enfermedad dos veces en la vida”. Hoy sabemos que este fenómeno es consecuencia de la memoria inmunológica, hecho que constituye el fundamento de la vacunación.

En 1774, antes de que se conocieran los estudios de Edward Jenner, el padre de la vacunación, ocurrió un curioso caso que permaneció en silencio y hoy podría considerarse la primera vacuna. Benjamin Jesty, un granjero inglés, supo que dos mujeres que trabajaban ordeñando sus vacas cuidaban a familiares con viruela sin riesgo de contraerla. Ellas argumentaban que haber padecido la viruela de origen vacuno las protegía de la enfermedad. Entonces Jesty hizo que su mujer y sus hijos tomaran contacto con el material de las ubres de una vaca infectada con la viruela vacuna, esperando protegerlos contra la fatal enfermedad. Ninguno enfermó de viruela.

Años más tarde, un médico de la región inoculó a los hijos de Jesty con material de una pústula de viruela humana. En ambos casos, nada pasó. Este método, antecesor de la vacunación, ya era practicado en el Imperio chino durante el siglo XVI. Sin embargo, en este caso, a diferencia del procedimiento de Jesty en el que se inoculaba material con virus de viruela bovina, en China se inoculaba el virus de la viruela humana (extraído de una pústula o costra de un enfermo) en el sujeto a inmunizar. En la mayoría de los casos, esta práctica, conocida como variolación, generaba sólo una enfermedad de mediana gravedad y confería protección, aunque un 2-3% moría por viruela.

Edward Jenner no conocía la historia de Jesty, pero era de conocimiento popular el fenómeno de protección contra la viruela que se daba en las ordeñadoras, y decidió estudiarlo. Con una fuerte convicción de poder combatir la terrible enfermedad, en 1796, inoculó a un niño (James Phipps) el material de una pústula de la mano de una mujer infectada por viruela vacuna. Dos meses después, le inoculó el material de una pústula de viruela humana. James, al igual que los hijos de Jesty, no presentó ningún síntoma. Su investigación fue un hito de la medicina basada en la evidencia y su trabajo confirmó su hipótesis mediante la utilización del método científico, hecho que permitió sentar las bases que luego servirían para los desarrollos científicos de Louis Pasteur en la creación de la vacuna atenuada contra la rabia.

En 1885, habiendo vacunado con éxito numerosos perros, acudieron a Pasteur dos muchachos mordidos por perros rabiosos, prácticamente condenados por la fatal enfermedad. Sin mucho que perder, los vacunó con éxito y sobrevivieron. Este hecho marcó el nacimiento de las vacunas atenuadas: más seguras, sin necesidad del pasaje de material de persona a persona (o vaca-persona, como en la viruela) ni riesgo de transmisión de otras enfermedades, y con alta eficacia.

Tanto Jenner como Pasteur tuvieron oposición de gran parte de la sociedad, que justificaba que la vacunación interfería con los planes divinos o que era más riesgosa que no vacunarse. Hasta el día de hoy, hay sectores que se oponen a la vacunación, y es una de las causas, junto con las limitaciones de recursos, de no haber erradicado ciertas enfermedades inmunoprevenibles.

Clasificación de las vacunas según su composición (plataforma que emplea)

1. VACUNAS DE MICROORGANISMO ENTERO

1.1 Atenuadas (microorganismo vivo atenuado)

1.2 Inactivadas

2. VACUNAS DE SUBUNIDADES

2.1 Subunidades proteicas purificadas

2.2 Subunidades proteicas recombinantes

2.3 Toxoides

2.4 Polisacáridos puros

2.5 Polisacáridos conjugados

2.6 Partículas tipo virus (VLPs)

3. VACUNAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

3.1 ARNm (mRNA)

3.2 ADN plasmídico

4. VACUNAS DE VECTORES VIRALES

4.1 Vectores no replicativos

4.2 Vectores replicativos

Breve descripción de las plataformas vacunales

1. Vacunas a microorganismos enteros:

1.1. Vacunas atenuadas

Una vacuna atenuada (o de microorganismo vivo atenuado) es una preparación inmunobiológica constituida por una cepa vacunal viva (viral o bacteriana) derivada del agente causal de una enfermedad, cuya virulencia ha sido reducida de forma estable mediante manipulación experimental, de modo que conserva su capacidad replicativa y su integridad antigénica pero ha

perdido la capacidad de producir la enfermedad en el hospedador. Al ser inoculada, esta cepa atenuada reproduce una infección subclínica o de curso leve, autolimitada, capaz de inducir una respuesta inmune adaptativa protectora (humoral y celular) y memoria inmunológica frente a la cepa salvaje de la que deriva.

Las vacunas atenuadas generalmente requieren un número menor de dosis para alcanzar una respuesta inmune adecuada. Esta efectividad es consecuencia de la actividad sinérgica con los RRP (receptores de reconocimiento de patrones), su capacidad de replicación y la persistencia prolongada de los antígenos, que confieren a la vacuna mayores niveles de inmunogenicidad. La inmunidad inducida por las vacunas atenuadas incluye tanto una respuesta celular como humoral. Las vacunas atenuadas administradas por vía parenteral inducen una respuesta humoral mediada principalmente por la producción de IgG sérica (la respuesta más frecuente inducida por vacunas), que limita la replicación del patógeno en caso de infección y evita el desarrollo de la enfermedad. Cuando estas vacunas son administradas por vía oral o intranasal, inducen una respuesta humoral con producción de IgA secretoria, particularmente útil para la neutralización del patógeno en la luz de la mucosa por la que ingresa. Ejemplos de estas son las vacunas atenuadas contra rotavirus, poliovirus vía oral (Sabín) e influenza intranasal. También pueden inducir una respuesta celular necesaria, por ejemplo, en el caso de la vacuna contra *M. tuberculosis* (BCG) que requiere la producción de linfocitos (Th1), activación de macrófagos y la consiguiente formación del granuloma, que contiene la infección evitando las formas clínicas más graves de la enfermedad.

Una de las desventajas que presentan las vacunas con microorganismos vivos atenuados es la posibilidad de que los mismos, al replicar en el individuo vacunado, muten su genoma y reviertan hacia formas virulentas con el consecuente desarrollo de la enfermedad y/o sus complicaciones. Esta posibilidad adquiere particular relevancia en pacientes inmunocomprometidos debido a su incapacidad de controlar eficazmente la replicación del agente vacunal.

El uso de vacunas atenuadas en individuos con algún grado de compromiso de su sistema inmune requiere determinados lineamientos y cuidado especial, siendo esta una importante limitación en su uso. Los huéspedes **inmunocomprometidos**, ya sea de forma primaria o secundaria a otras patologías o a su tratamiento (quimioterapia, por ejemplo), **no deben recibir vacunas con microorganismos vivos atenuados** como indicación general, si bien debe evaluarse la indicación de cada vacuna y en cada paciente en particular.

El desarrollo actual de vacunas atenuadas por ingeniería genética presenta la ventaja de poseer mayor seguridad contra la reversión de la virulencia respecto de las vacunas atenuadas tradicionales (por pasaje sucesivo en cultivos o animales). Las vacunas atenuadas por ingeniería genética muestran esta ventaja ya que presentan delecciones o modificaciones en genes específicos de virulencia de forma dirigida y estable confiriendo mayor seguridad e igual inmunogenicidad respecto a las vacunas atenuadas tradicionales.

1.2 Vacunas inactivadas

Una vacuna inactivada es una preparación inmunobiológica constituida por el agente causal de una enfermedad que ha sido privado de forma irreversible de su capacidad replicativa e infectiva mediante procedimientos físicos o químicos, conservando la integridad de los epítopes relevantes para la inmunidad protectora, de modo que al ser inoculado, induce una respuesta inmune adaptativa y

memoria inmunológica, sin posibilidad alguna de replicación, reversión a la virulencia ni transmisión a terceros.

La inactivación del microorganismo se logra mediante la aplicación de métodos químicos como formalina, fenol y betapropiolactona, o métodos físicos como el calor o la radiación. Estas vacunas pueden incluir microorganismos enteros, o subunidades o fracciones de los mismos. Las vacunas inactivadas son ventajosas respecto de las atenuadas, ya que los microorganismos inactivados pierden la capacidad de replicar y, por ende, de producir enfermedad en el individuo vacunado o de transmitirse a otra persona; sin embargo, al conservar su constitución antigénica, les permite inducir una respuesta inmune. Estas propiedades las hacen más seguras y las habilita para ser aplicadas sin riesgo en individuos inmunocomprometidos.

En comparación con las vacunas atenuadas, son menos inmunogénicas, desencadenan una respuesta fundamentalmente humoral y requieren de múltiples dosis y/o refuerzos para alcanzar niveles protectores duraderos de anticuerpos, además de requerir el uso de adyuvantes. Son vacunas mucho más estables y pueden ser almacenadas y transportadas liofilizadas.

Dado que consisten en el microorganismo inactivado completo, involucran una gran cantidad de antígenos, incluyendo muchos que no participan en la respuesta protectora del huésped. Un ejemplo de este tipo de vacunas es la vacuna **celular** que se utiliza contra *Bordetella pertussis*, incluida en la DTPw (Difteria-Tetanos-Pertusis w de whole-entero), que es el patógeno que ocasiona la tos convulsa.

2. Vacunas de subunidades

2.1 Subunidades proteicas purificadas

Elaboradas con las proteínas antigénicas purificadas de un cultivo del agente patógeno de interés. Se caracterizan por presentar menor reactogenicidad respecto de las anteriores, como consecuencia de la eliminación de componentes no deseados presentes en el microorganismo entero. Un ejemplo es la vacuna contra *Bordetella pertussis* acelular incluida en la DTPa (Difteria-Tetanos-Pertusis acelular).

2.2 Subunidades proteicas recombinantes

Elaboradas a través de ingeniería genética mediante tecnología de ADN recombinante. El gen que codifica la proteína de interés se inserta en un plásmido (ADN recombinante) que se introduce en una célula huésped que fabricara esa proteína de interés.

Ejemplo: Vacuna de Hepatitis B.

2.3 Toxoides

Algunas enfermedades no son causadas directamente por el patógeno en sí mismo, sino por una toxina que produce. Ejemplos de ello son el tétanos y la difteria. Para proteger contra estas enfermedades, es útil montar una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra la toxina. Ello se logra administrando un “toxoides”, es decir, una toxina inactivada o detoxificada que mantiene su inmunogenicidad. Estas

vacunas no suelen ser muy inmunogénicas, por lo que requieren el uso de adyuvantes y la aplicación de múltiples dosis para mantener un adecuado título con efecto neutralizante anti-toxina. Ejemplos: vacuna antitetánica y antidiftérica.

2.4 Polisacáridos puros

Confeccionadas con polisacáridos purificados de la superficie de bacterias capsuladas. Inducen la producción de anticuerpos dirigidos contra dichos polisacáridos, lo que resulta en una respuesta protectora y eficaz frente a la infección, pero que se desvanece en unos pocos años. Despierta una respuesta T-independiente que no genera memoria inmunológica ni maduración de la afinidad de los anticuerpos. Además, no resulta útil para la inmunización de niños menores de dos años por la inmadurez de las poblaciones de linfocitos B1 y BZM. Ejemplo: Vacuna contra el neumococo.

2.5 Polisacáridos conjugados

Están compuestas por polisacáridos conjugados a un antígeno proteico que funciona como transportador o *carrier*. Este tipo de vacunas induce respuestas de anticuerpos frente al polisacárido y al *carrier* de tipo T-dependiente. La respuesta T-dependiente que despierta este tipo de vacunas involucra maduración de la afinidad de los anticuerpos y switch isotípico, con producción de anticuerpos de isotipo IgG y generación de plasmocitos de vida media larga. Estas vacunas presentan particular importancia en los niños menores de 2 años, en los que la respuesta B1 y de células B marginales del bazo (BZM) no es eficiente por la inmadurez de dichas células, así como en pacientes inmunocomprometidos.

Actualmente, nuestro calendario de vacunación ya no incluye las vacunas polisacáridos para neumococo ya que han sido reemplazadas por la vacuna conjugada 20-valente tanto en adultos como niños.

2.6 Partículas tipo virus (VLPs)

Esta vacuna generada por ingeniería genética también utiliza un sistema similar a la vacuna de subunidad proteica recombinante para la producción de proteínas responsables del ensamblaje de la cápside viral. Al producirse estas proteínas permiten el ensamblaje de la cápside viral. No contienen el material genético del virus. Debido a ello, son incapaces de replicar y, por lo tanto, no son infectivas. Un ejemplo de vacuna que ha sido licenciada y utiliza esta tecnología es la vacuna para el virus del papiloma humano (VPH).

3. Vacunas de ácidos nucleicos

3.1 ARNm (mRNA)

Consisten en el ARN mensajero que codifica el antígeno de interés (típicamente una proteína de superficie del patógeno) encapsulado en una nanopartícula lipídica (LNP). Como el ARNm desnudo es inestable y no atraviesa membranas, se lo encapsula en nanopartículas lipídicas que protegen al ARNm de la degradación por ARNasas, facilitando su captación celular por endocitosis y la liberación del ARNm al citoplasma tras la acidificación endosomal. El ARNm es traducido directamente por los ribosomas presentes en el citoplasma de células somáticas y de células presentadoras de antígeno (CPA) del huésped, que sintetizan y exponen el antígeno. Los péptidos antigénicos pueden ser

presentados por moléculas del CMH-I (induciendo una respuesta de linfocitos T CD8+) y, cuando la proteína es liberada al medio extracelular e internalizada por CPA, también puede ser presentada sobre moléculas del CMH-II, induciendo respuesta CD4+ y humorales.

Estas vacunas no requieren adyuvantes exógenos porque la plataforma tiene actividad inmunoestimuladora intrínseca. Si bien el ARNm no modificado es sensed por receptores de la inmunidad innata (TLR3, TLR7, TLR8, RIG-I, MDA-5), las vacunas licenciadas emplean ARNm con nucleósidos modificados (p. ej. N1-metilpseudouridina) que reducen deliberadamente ese reconocimiento y la respuesta de interferón tipo I para mejorar la traducción y la tolerabilidad. En estas formulaciones, el principal efecto adyuvante recae en la nanopartícula lipídica (en particular, su lípido ionizable), que se comporta como un adyuvante potente de la plataforma. Tienen la ventaja de que el antígeno se produce en el contexto del propio metabolismo celular, con plegamiento y modificaciones postraduccionales nativas, y no conllevan riesgo de integración al genoma porque el ARNm no entra al núcleo y se degrada en días. Además, permiten un desarrollo y manufactura extremadamente rápidos: basta la secuencia genética del patógeno, sin necesidad de cultivarlo. Como limitación, presentan mayor reactogenicidad local y sistémica que las vacunas inactivadas, atribuible a la estimulación innata inducida tanto por el ARNm como por los componentes lipídicos. Ejemplos licenciados: vacunas contra SARS-CoV-2 de Pfizer-BioNTech y Moderna, y mRESVIA (Moderna) contra VSR en adultos mayores. Actualmente se desarrollan vacunas con esta tecnología no solo para agentes infecciosos sino también para oncología, con abordajes personalizados basados en neoantígenos.

3.2 ADN plasmídico

Consisten en un plásmido (ADN circular) que contiene el gen del antígeno de interés bajo el control de un promotor eucariota. El plásmido debe ingresar al núcleo de la célula del huésped, donde se transcribe a ARNm y luego se traduce. Por requerir ingreso nuclear, suele administrarse con métodos físicos que aumentan la captación (p. ej. electroporación o inyectores a chorro sin aguja). Conllevan un riesgo teórico de integración genómica que, aunque no se ha documentado a niveles clínicamente relevantes, es objeto de vigilancia regulatoria. Estas características hacen que esta plataforma quede en desventaja respecto de la ARNm y no se utilice actualmente.

Vacunas de vectores virales

Se utiliza un virus modificado genéticamente como “vehículo” para introducir el gen del antígeno de interés en las células del huésped. El virus vectorizado infecta a la célula, su material genético llega al núcleo (en el caso de vectores de ADN) o se traduce directamente en el citoplasma, y la célula sintetiza el antígeno. Induce una respuesta de linfocitos T CD8+ y genera, asimismo, una respuesta humoral robusta.

4.1 Vectores virales no replicativos

Estos vectores se diseñan eliminando genes esenciales para su replicación. Infecta a la célula y permite la expresión del antígeno, pero no genera nuevas partículas virales. Induce una respuesta inmune humoral y celular. Presentan una limitación: si el paciente tiene anticuerpos contra el adenovirus vector (evento común con Ad5 en poblaciones donde circula), la eficacia se reduce. Esto motivó el uso de vectores de chimpancé o de serotipos humanos menos prevalentes. La inmunidad contra el

vector limita la eficacia al revacunar con el mismo vector (por la respuesta inmune dirigida contra el propio vector). Ejemplos: Vacunas con vectores adenovirales desarrolladas en el marco de la pandemia COVID-19:

ChAdOx1 (adenovirus de chimpancé): vacunas AstraZeneca/Oxford contra SARS-CoV-2 y vacuna contra el ébola.

Ad26 (adenovirus humano serotipo 26): Janssen contra SARS-CoV-2.

Ad5 (adenovirus humano serotipo 5): CanSino contra SARS-CoV-2, y Sputnik V (combina Ad26 y Ad5 para evitar inmunidad anti-vector).

Debido a la limitación para su uso en la revacunación han sido remplazadas por las plataformas de ARNm y subunidades recombinantes principalmente.

4.2 Vectores virales replicativos

El virus vector conserva su capacidad de replicación pero está atenuado y modificado para expresar el antígeno de interés. La replicación amplifica la dosis antigénica y la presentación, lo que confiere alta inmunogenicidad, habitualmente con una sola dosis. Ejemplo: rVSV-ZEBOV (Ervebo®) contra ébola. Utiliza el virus de la estomatitis vesicular (VSV) recombinante, modificado para expresar la glicoproteína de superficie del virus ébola Zaire.

Vías de administración de una vacuna

Al igual que para muchos fármacos, existen varias vías de administración posibles para las vacunas. La elección de la vía está determinada por varios factores, entre los que se incluyen la composición de la vacuna, el tipo de respuesta esperada y los posibles efectos adversos que puede traer la aplicación. En forma práctica, podemos clasificar a las vías en: **oral, nasal y parenteral**. A su vez, esta última se puede subclasificar en intradérmica, subcutánea e intramuscular.

Vía oral

Consiste en la aplicación de la vacuna, en forma de gotas, en la cavidad oral para su deglución. Dado que los antígenos administrados por esta vía deben resistir los mecanismos innatos de la vía digestiva y superar los mecanismos de tolerancia oral, las vacunas licenciadas hasta el presente para ser administradas por esta vía, son a microorganismo vivo atenuado. Ello permite su replicación en ciertas mucosas. La vacuna del calendario de vacunación que se administra por esta vía es la vacuna para rotavirus.

Vía nasal

La vía nasal aplicada mediante aerosol en las fosas nasales permite generar inmunidad en el sitio que es la puerta de entrada del virus. En Argentina ninguna vacuna licenciada se administra por esta vía. En Estados Unidos, se encuentra licenciada una vacuna para influenza que utiliza esta vía de administración.

Vía intradérmica

Esta vía utiliza una aguja para aplicar la vacuna en la dermis, el tejido conectivo de la piel. Este tipo de administración no puede usarse en vacunas que posean hidróxido o fosfato de aluminio

como adyuvantes, ya que genera una importante inflamación local con riesgo de lesiones como granulomas y/o necrosis cutánea. En nuestro país la única vacuna que se administra por esta vía es la BCG.

Vía subcutánea

Es aquella en la que la inyección de la vacuna se realiza en el tejido celular subcutáneo, o hipodermis; es decir, en un sitio más profundo que la anterior. Al igual que la intradérmica, esta vía tampoco permite la aplicación de hidróxido o fosfato de aluminio. Por esta vía se administran la triple viral y la vacuna de la varicela.

Vía intramuscular

Consiste en la aplicación de la vacuna en la región muscular, ya sea deltoidea o cuadriceps lateral. Es la forma de aplicación más profunda y permite el uso de adyuvantes a base de sales de aluminio. Es la vía elegida para la aplicación de la mayoría de las vacunas que están actualmente en el calendario.

Diferencias en la respuesta inmune según la vía

Como mencionamos previamente, una de las variables a tener en cuenta al evaluar la vía de administración a utilizar al diseñar una nueva vacuna, es el tipo de respuesta inmune que se desea evocar. Si bien la respuesta varía según el antígeno, en líneas generales la administración oral de las vacunas, con la subsiguiente activación de linfocitos T y B en los sitios inductivos del GALT produce una mayor proporción de IgA en comparación con la administración parenteral, generalmente intramuscular, en la que predomina la IgG. Por otra parte, la vía oral imprime un patrón de homing en los linfocitos que los lleva a extravasarse en la mucosa gastrointestinal (medido como porcentaje de células que expresan la integrina $\alpha 4\beta 7$). Este tipo de respuesta es preferida para prevenir las infecciones cuya ruta de entrada es la digestiva (como por ejemplo la poliomielitis, el cólera o rotavirus). Además, debido a que existe replicación y eliminación de microorganismos por vía fecal, se da el fenómeno de inmunización del entorno con efecto rebaño. Es decir, los contactos del paciente vacunado entran en contacto con el microorganismo atenuado y desarrollan una respuesta similar a la del paciente, permitiendo ampliar el rango de personas protegidas. Sin embargo, si en el entorno del paciente existe una persona inmunocomprometida, cabe la posibilidad de que esta última desarrolle la enfermedad; por eso, es buena práctica interrogar sobre posible inmunocompromiso tanto en el individuo que será vacunado como en sus convivientes.

La vía intramuscular es la más utilizada y tiene la particularidad de que los antígenos son depositados en un tejido altamente vascularizado, pero, a diferencia de la vía intradérmica o subcutánea, es un sitio más pobre en células presentadoras de antígenos profesionales. Es por esto que es fundamental el uso de adyuvantes para lograr una adecuada respuesta inflamatoria local y permitir el depósito y liberación lentos del antígeno para lograr una adecuada respuesta inmune a la vacuna.

Composición de las vacunas

Las vacunas, además del componente antigénico, pueden contener otras sustancias en su composición, como líquido de suspensión, excipientes (conservantes, estabilizantes, antibióticos) y/o adyuvantes.

Líquido de suspensión

Es la solución en la que se disuelven o emulsionan los demás componentes, y que permite su administración. Generalmente es agua destilada o solución salina, pero puede ser el medio de cultivo donde se produjo el antígeno (células diploides humanas (HDCV), células primarias de embrión de pollo (PCECV), células de riñón de mono (células Vero) (PVRV), embrión de pato purificado (PDEV)). Es importante tener en cuenta la naturaleza del líquido de suspensión, ya que se pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad a los medios de cultivo.

Excipientes

Son elementos sin capacidad inmunogénica, cuya finalidad es prevenir el crecimiento de bacterias (antibióticos) o estabilizar el antígeno, lo que permite preservar las vacunas por más tiempo o producir frascos multidosis. Dentro de esta categoría se encuentra el timerosal, un compuesto de mercurio orgánico utilizado como conservante en algunas vacunas cuyo uso ha sido ampliamente discutido a nivel mundial. En la naturaleza, el mercurio se encuentra en dos formas posibles muy diferentes en cuanto a su potencial toxicidad: metilmercurio y etilmercurio. La exposición a alta concentración de metilmercurio, que se encuentra en algunos peces y mariscos, puede asociarse a toxicidad significativa. El timerosal se metaboliza en el organismo a etilmercurio y tiosalicilato, productos de corta vida media y baja toxicidad que son rápidamente eliminados del organismo, por lo que su uso no implica un riesgo significativo.

El timerosal se utiliza en frascos multidosis para inhibir la contaminación de las vacunas con bacterias u hongos. La evidencia acumulada hasta la fecha por los programas de vigilancia establece que su uso es seguro y ha desestimado su potencial asociación con el desarrollo de autismo. Más allá de eso, el timerosal fue eliminado de la mayor parte de las vacunas licenciadas a partir de 2001 por una decisión más asociada a miedos populares que a evidencia científica. Dicha eliminación no tuvo impacto en los reportes de autismo, que aún muestran cifras en aumento. La asociación con esta alteración neurológica ha sido desestimada por la mayoría de las organizaciones mundiales de referencia.

Su utilidad en frascos multidosis es avalada por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como una de las mejores opciones para programas de inmunización sistemática en muchos países, especialmente aquellos con recursos limitados, ya que su uso en frascos multidosis es seguro, eficaz, reduce la capacidad de almacenamiento necesaria, genera menos desechos y reduce el costo de las vacunas.

Adyuvantes

El término adyuvante viene del latín “adjuvare”, que significa ayudar o asistir. Son componentes capaces de incrementar la inmunogenicidad de las vacunas, o modificar el tipo de respuesta que se desarrolla contra los antígenos vacunales. Los mecanismos de acción son múltiples y diferentes (incluso en algunos casos incompletamente comprendidos), por lo que debe elegirse el adyuvante más adecuado para el desarrollo de cada vacuna según la patogenia de cada infección. El desarrollo de adyuvantes presenta el desafío de lograr el difícil balance entre máxima potencia y la excesiva reactivogenicidad que los haga riesgosos.

Los adyuvantes utilizados en la confección de vacunas son útiles para:

- **Mejorar la inmunogenicidad:** Las vacunas inactivadas, y especialmente aquellas producidas a partir de antígenos purificados, son poco inmunogénicas. Los adyuvantes permiten mejorar la respuesta de estas vacunas, reduciendo la cantidad de dosis necesarias.
- **Disminuir la dosis de antígeno en cada vacuna:** Esto ayuda a evitar los efectos adversos.
- **Mejorar la eficacia:** Ayudar a que las vacunas logren el efecto deseado, especialmente en algunas poblaciones con menor respuesta como neonatos, adultos mayores y personas inmunocomprometidas.

Los adyuvantes licenciados para uso humano se mantuvieron en un grupo reducido durante décadas y se ampliaron recién en los últimos 25 años. Como resume la literatura, desde los años 20 hasta los 90 solo estuvieron licenciados los adyuvantes de aluminio; recién en 1997 se licenció en Europa la emulsión aceite en agua MF59 para vacunas antigripales, y en los siguientes años se sumaron AS04, AS03, AS01, CpG ODN 1018 y Matrix-M.

Clasificación de adyuvantes según su mecanismo de acción

- a) Sistemas de depósito/entrega y reclutamiento celular (sales de aluminio, emulsiones MF59 y AS03, nanopartículas tipo Matrix-M); y
- b) Inmunomoduladores, que activan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) -típicamente TLR-, como el MPL (TLR4) en AS04 y AS01, o los CpG (TLR9) en CpG 1018. Las saponinas (QS-21 en AS01, Matrix-M) actúan por mecanismos que combinan formación de complejos antígenicos con activación innata. Los "Adjuvant Systems" de GSK (AS01, AS03, AS04) son justamente combinaciones racionales de estos principios.

Sistemas de entrega/depósito

Dentro de este grupo encontramos a las sales de aluminio, las emulsiones y los virosomas. Para facilitar la interacción antígeno-CPA, los adyuvantes poseen varios mecanismos:

1. **Efecto depósito:** La adsorción de los antígenos en redes formadas por el adyuvante ayuda a mantener las características físicas y químicas del antígeno por más tiempo, prolongando la duración de la interacción entre los mismos y las células presentadoras de antígeno. Este fue el primer mecanismo de acción propuesto, y por muchos años se creyó que era el único. Varios estudios demuestran que el rol de este efecto no es el más importante para generar adyuvancia.
2. **Efecto profagocítico:** Las partículas antígeno-adyuvante facilitan su incorporación a las CPA, aumentando la velocidad de captación. Estudios in vitro indican que, además, estimularían la maduración de las CPA, incrementando la expresión de moléculas CMH-II y

de moléculas coestimuladoras (CD80/86 y CD40).

3. **Efecto quimiotáctico:** El depósito de adyuvante en el sitio de inoculación facilita el reclutamiento de células del sistema inmune. Las sales de aluminio y las emulsiones a base de escualeno poseen este mecanismo.

Inmunomoduladores

Activan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) (típicamente TLR), como el MPL (TLR4) en AS04 y AS01, o los CpG (TLR9) en CpG 1018. Las saponinas (QS-21 en AS01, Matrix-M) actúan por mecanismos que combinan formación de complejos antigénicos con activación innata. Además, algunos inducen la activación del inflamasoma NLRP3 (sales de aluminio, AS01, AS03, MF59).

Características que debe cumplir una vacuna para ser exitosa

- Seguridad
- Estabilidad
- Relación Costo/Beneficio favorable
- Eficacia
- Debe prevenir la infección o en su defecto la enfermedad
- Debe proveer protección duradera con bajo número de inmunizaciones
- Debe prevenir la transmisión de la enfermedad

Seguridad

Uno de los aspectos más rigurosos en el desarrollo de vacunas es su seguridad. Hay que tener presente que, a diferencia de otras intervenciones médicas, como la prescripción de fármacos o las cirugías u otros tratamientos, las vacunas se administran a personas sanas, habitualmente niños, con el objetivo de prevenir la enfermedad. Se debe estudiar la relación riesgo/beneficio

particular para cada vacuna, y sólo ser aprobadas aquellas en las que el beneficio supere ampliamente al riesgo. Las garantías de seguridad deben ser las máximas.

La seguridad de las vacunas es evaluada durante todas las fases de desarrollo de vacunas, incluso en las fases preclínicas o clínica I, en las cuales la capacidad de la vacuna de generar una respuesta efectiva y a largo plazo no es tomada en cuenta. Algunos de los efectos adversos de las vacunas tienen tan baja incidencia que sólo se detectan con posterioridad a la aprobación de las mismas. Allí radica la importancia de la vigilancia poscomercialización (farmacovigilancia), la fase IV del desarrollo clínico.

Estabilidad

Es la capacidad de las vacunas de mantener sus propiedades inmunogénicas, resistiendo a la degradación física a lo largo del tiempo. Es un factor importante para permitir la distribución de las mismas y la llegada a toda la población. La pérdida de la capacidad inmunizante es irreversible. La estabilidad depende de factores intrínsecos (conservantes, estabilizantes, antibióticos) y extrínsecos (temperatura, exposición a la luz, tiempo transcurrido desde la fabricación,

manipulación). El conjunto de medidas que se toman para mantener a las vacunas a una temperatura adecuada y al resguardo de la luz es conocido como *Cadena de Frío*, y es un elemento clave para mantener la estabilidad de las vacunas que así lo requieran.

Relación costo/beneficio

Al desarrollar y producir una vacuna, uno de los elementos a tener en cuenta es el costo. Esto no solo incluye su producción, sino también la logística para la distribución y aplicación. La aplicación de una vacuna como política de Estado debe ser más económica que los costos derivados de su no aplicación. Este elemento, junto con la estabilidad, es un factor determinante para la accesibilidad de la vacuna para la población. La cobertura de una vacuna aplicada como política de Estado debe ser la más amplia posible, y estos factores, junto con las campañas de vacunación, son importantes para llegar a los sectores más vulnerables de la población o aquellos cuyo acceso al sistema de salud es limitado.

Eficacia y efectividad de una vacuna

La eficacia de una vacuna es una medida cuantitativa de la capacidad de la misma de generar protección en una población, en comparación con la población no vacunada. Para determinar la **eficacia** se utilizan **ensayos clínicos**, en los que se compara la protección generada por la vacuna con un grupo placebo, al cual no se le administra la vacuna. Es necesario recalcar que la eficacia se mide de manera experimental, controlando las variables que afectan el resultado. Por otro lado, la **efectividad** de una vacuna mide el efecto de la misma en una población real (también es llamada “eficacia de campo”). Algunos factores que afectan la efectividad son el cumplimiento del calendario, las enfermedades previas y la variabilidad genética.

Debe prevenir la infección o en su defecto la enfermedad

El objetivo de las vacunas es la prevención de las enfermedades infecciosas, ya sea evitando que el microorganismo ingrese al organismo, o bien evitando que el mismo supere la capacidad de defensa y produzca enfermedad. Existen, sin embargo, casos como el de la vacuna BCG, la cual no previene la infección ni la enfermedad. Su objetivo es evitar las formas severas de tuberculosis en los pacientes pediátricos.

Debe proveer protección duradera con bajo número de inmunizaciones

Dentro de los objetivos de la vacunación se encuentra la protección a largo plazo contra las enfermedades inmunoprevenibles. El tiempo de protección conferido es diferente para cada vacuna, siendo por ejemplo de aproximadamente 10 años para el componente tetánico de la vacuna doble bacteriana, de 5 años para la vacuna neumococo polisacárida o de 60 para la vacuna contra la viruela. Luego de un esquema de primovacuna, dependiendo de los casos, es posible utilizar refuerzo para prolongar el tiempo de protección brindado por la vacuna.

Debe prevenir la transmisión

Como desarrollaremos más adelante, una vacuna exitosa es aquella que, además de proteger a los individuos vacunados, protege a aquellos que no lo están, disminuyendo la circulación del agente

patógeno en la población, y por lo tanto, reduciendo el riesgo de contacto de los individuos susceptibles. Una de las formas que tiene de cumplir este objetivo es disminuir la capacidad del agente de pasar de un individuo al otro. Esto justifica, por ejemplo, la vacunación del personal de salud contra el virus Influenza, disminuyendo así la transmisión a pacientes susceptibles.

Vacunas y su impacto en salud pública

La aplicación de las vacunas permite transformar al individuo susceptible en inmune sin necesidad de sufrir la enfermedad, llevando a un aumento de la proporción de individuos inmunes dentro de un grupo social y, en particular, entre los contactos del eventual caso, dificultando su diseminación. A mayor cobertura dentro de un grupo, se ven una serie de efectos de impacto en la salud pública:

1. Disminución de casos en cada epidemia.

2. Aumento del espaciamiento interepidémico: Al aumentar el número de individuos inmunes, se requerirá más tiempo para llegar a la acumulación de la proporción de individuos susceptibles necesaria para permitir la aparición de una epidemia.

3. Control o eliminación: Se logra el objetivo de no tener ningún caso de enfermedad a través de la interrupción de la transmisión interpersonal (circulación del agente) o de una alta protección ante enfermedades de riesgo continuo (por ejemplo, tétanos).

4. Erradicación: Consiste en la eliminación mundial de la circulación del agente. Es el máximo objetivo en la lucha contra las enfermedades infecciosas, pero sólo es posible en los casos en que el reservorio del patógeno es exclusivamente humano y para los cuales se cuenta con una vacuna eficaz.

El camino de la erradicación

Las acciones de erradicación suelen ser intensas y acotadas en el tiempo. Este camino se ha iniciado con diverso grado de éxito con tres enfermedades: viruela, poliomielitis y sarampión. El modelo utilizado se ha tomado del caso exitoso (viruela), que fue posible su erradicación porque el ser humano era el único reservorio, la infección era clínicamente manifiesta y se disponía de una vacuna eficaz para lograr inmunidad de por vida. A diferencia de este modelo en poliomielitis hay un número mayoritario de asintomáticos lo que dificulta su vigilancia activa. A pesar de esta desventaja esta enfermedad está actualmente limitada a casos por virus salvajes en Afganistán y Pakistán.

En el caso del sarampión se presenta un gran desafío ya que es la enfermedad viral más contagiosa y sin una adecuada cobertura (>95% y sostenido en el tiempo) surgen rebotes de manera constante lo que compromete su objetivo de erradicación.

Obstáculos en aplicación de programas de vacunación

El desarrollo e implementación de vacunas ha sido una de las intervenciones en salud pública más costo-efectivas de la historia que ha salvado numerosas vidas, pero no ha estado exento, desde su inicio hasta la actualidad, de consideraciones éticas en cuanto a su desarrollo, regulación y uso.

Las vacunas tienen un efecto protector a nivel individual pero también a nivel comunitario, lo que hace aún más difícil el abordaje ético si consideramos que se ponen en juego intereses individuales versus culturales y sociales en los que ese individuo está contenido.

Actualmente la indicación de la vacunación puede ser requerida u obligatoria, ya que, a mayor porcentaje de individuos inmunizados, mayor será el beneficio para la comunidad a la que pertenecen. Esta obligatoriedad está enmarcada en regulaciones legislativas, las cuales, a su vez, consideran excepciones de índole médica, religiosa o filosófica, según cada comunidad.

Desde el inicio del desarrollo de las vacunas con Edward Jenner a principios del siglo XIX en Inglaterra, comenzó la existencia de grupos opositores a la vacunación, que continúan hasta la actualidad. Esta oposición, más allá de las implicancias en cuanto a la protección de cada individuo, impacta sobre la comunidad, debido a que altera la llamada “inmunidad de rebaño” (herd immunity), por la cual se beneficia no sólo el vacunado sino también su entorno y la comunidad entera.

Carácter obligatorio de la vacunación

La mayoría de los países y estados, aunque no todos, tienen programas de vacunación obligatoria y requieren certificación de la vacunación para el ingreso escolar; esto ha permitido la expansión de la vacunación de manera considerable, pero también la objeción por ciertos grupos resistentes a este tipo de políticas de carácter mandatorio, denominados “conscientious objector” (objedor de conciencia). En el ámbito de la vacunación, el término “objedor de conciencia” se utilizó originalmente para hacer referencia a los oponentes a la campaña de vacunación masiva contra la viruela en Inglaterra a fines del siglo XIX. Algunos bioeticistas que promueven los valores de la autonomía del paciente se han mostrado escépticos sobre las leyes obligatorias de vacunación, que consideran inaceptablemente paternalistas.

El carácter obligatorio o requerido de la vacunación por parte de numerosos estados hace necesaria la continua vigilancia de la seguridad de las vacunas y la aplicación de mejoras constantes en dicha área que es cada día más exigente.

En nuestro país la vacunación está regulada por la Ley Nacional 22.909, que establece la gratuidad y obligatoriedad de aquellas vacunas incluidas en el Calendario Nacional para todos los habitantes de la Nación. Actualmente nuestro calendario de vacunación es uno de los más completos a nivel mundial.

Motivaciones de los individuos que se oponen a la 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. También existe la percepción de mayor riesgo de efectos adversos con la vacunación contra enfermedades cada vez menos frecuentes.

Las creencias populares o la falta de información adecuada se evidencian en argumentos como la

posible sobrecarga del sistema inmune y su posterior debilitamiento con múltiples vacunas o la asociación con autismo, hechos que no han sido corroborados científicamente.

La implementación de vacunación, cada vez más extensa, ha permitido un descenso mayor al 95% en la prevalencia de diferentes enfermedades, haciendo necesaria la reevaluación constante de las vacunas, para asegurar que los riesgos de la vacunación no excedan los riesgos de adquirir la enfermedad. Con ese objetivo se realizó el cambio de vacunación contra poliomielitis atenuada Sabin a inactivada Salk y contra *Bordetella pertussis* celular hacia la formulación acelular.

Impacto de la no vacunación individual en la comunidad

La decisión de rehusarse a la vacunación tiene inevitablemente una consecuencia social. En una comunidad donde la mayoría de sus integrantes están vacunados, el riesgo de adquirir la enfermedad en cuestión es bajo. En este caso, la decisión de no vacunarse tiene implicancia a nivel individual, aunque en este caso, se beneficia de la alta tasa de vacunación de dicha comunidad (inmunidad de rebaño) que reduce sus chances de adquirir la enfermedad sin exponerse a los efectos adversos posibles de la vacunación, aunque estos sean leves.

Por otro lado, en una comunidad donde muchos individuos deciden no vacunarse, la inmunidad de rebaño disminuye y aumenta la chance de brotes de la enfermedad y entonces todos los integrantes de la comunidad se verán afectados, incluso los vacunados. Estudios evidenciaron que comunidades con menores tasas de vacunación tienen mayores tasas de infección entre los niños vacunados cuando se comparan con comunidades con alta tasa de vacunación.

De lo expuesto resulta clara la interrelación entre el riesgo-beneficio individual versus el comunitario, y la dificultad en su regulación para preservar los derechos y evitar perjuicios individuales y colectivos. Otra dificultad de dicha regulación es que debe estar enmarcada y acorde a los principios éticos y aspectos culturales particulares de cada comunidad.