

La vacunación ¿realmente funciona?

**María Cristina González Vázquez
Yesenia Osorio Aguilar
Alejandro Carabarin Lima**

Sin lugar a duda el empleo de la vacunación como estrategia para disminuir las enfermedades infecciosas ha resultado muy favorable, disminuyendo significativamente la morbilidad y mortalidad de la población a escala global. Las grandes pandemias que han afectado a la sociedad durante mucho tiempo se vieron drásticamente reducidas por el uso de las vacunas, llegando no solo a disminuir los casos de enfermedad, sino que se ha podido erradicar una enfermedad tan terrible como la viruela y se está a punto de erradicar la poliomielitis; se prevé que algunas otras enfermedades como el sarampión y la rubeola puedan ser eliminadas a nivel mundial en los próximos años. Sin embargo, así como se tienen vacunas contra antiguas enfermedades, surgen otras para las cuales se requiere del desarrollo de vacunas efectivas que logren controlar estas nuevas afecciones, entre las que podemos mencionar las producidas por los virus del Zika, Chikunguña y Mayaro; además, se encuentran las enfermedades consideradas como “enfermedades tropicales olvidadas”, catalogadas así por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como el dengue, la lepra, la enfermedad de Chagas, la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño), la leishmaniasis, la cisticercosis, la dracunculiasis, la equinococosis, la oncocercosis, la schistosomiasis, etcétera. Estas enfermedades olvidadas afectan a más de mil millones de

personas y generan un gasto a las economías en desarrollo de miles de millones de dólares cada año. Las poblaciones que viven en la pobreza, sin saneamiento adecuado, en estrecho contacto con vectores infecciosos transmisores de enfermedades, animales domésticos y de ganado son las más afectadas (WHO, 2017).

UN POCO DE HISTORIA

Los primeros registros en la historia de la vacunación hacen mención de la variolización en el siglo XVIII, técnica empleada en China e India para prevenir la viruela en su población. Esta técnica tenía tres métodos diferentes: el primero consistía en humedecer una porción de tela o algodón con pus proveniente de lesiones frescas de las vacas que estaban padeciendo una variedad de la enfermedad parecida a la de los humanos (pero en su forma no grave), que era introducida en las fosas nasales del individuo que se buscaba variolizar; el segundo método consistía en pulverizar costras secas de pacientes infectados y que lograron sobrevivir a la enfermedad, cuyo polvo era inhalado por los niños; el tercer método consistía en que los niños sanos usaran la ropa de niños previamente variolizados. En cualquiera de estos tres métodos los pacientes padecían una forma atenuada de la enfermedad que les ocasionaba solamente un malestar general con presencia de fiebre. Esta técnica se propagó por Europa y fue principalmente en Inglaterra donde alcanzó su mayor difusión y aceptación.

Posteriormente, el médico inglés Edward Jenner publicó en 1798 sus investigaciones derivadas de la observación de trabajadores que habían estado en contacto con las pústulas de vacas enfermas, que desarrollaban una enfermedad muy ligera y quedaban “protegidos” de la viruela humana. A partir de estas observaciones Jenner decide tomar el líquido de las pústulas de un trabajador infectado por contacto con ganado vacuno enfermo para administrarlo a un niño sano, el cual

desarrolló las pústulas y una fiebre ligera. Dos meses después de la recuperación de este niño, lo infecta con el virus de la viruela humana, observando que no desarrolla la mortal infección. Sin duda alguna este es un hecho controversial en la historia del desarrollo de vacunas, sin embargo fue muy importante, ya que sentó las bases de la inmunización (Lew-Tabor y Rodríguez Valle, 2016).

Años después Louis Pasteur logra obtener la vacuna para la rabia y para el cólera de las aves, las nombra oficialmente con el término “vacuna” con la finalidad de honrar a Edward Jenner y postula que este término deberá extenderse a todas las nuevas inoculaciones protectoras que se desarrolle.

Durante los siglos XVIII, XIX y parte del XX el desarrollo de vacunas fue empírico, ya que se desconocía la patogénesis, las causas de la virulencia, las bases de la interacción microorganismo-hospedero, así como los mecanismos inmunitarios que favorecían la protección contra la enfermedad. Estas vacunas se desarrollaron bajo el paradigma: “aísla, inactiva e inyecta”.

¿LAS VACUNAS REALMENTE PROTEGEN?

Desde la introducción de la primera vacuna contra la viruela en 1796 y, posteriormente, de la vacuna contra la polio en 1955, se ha dado un seguimiento al número de casos presentados antes y después de la vacunación, demostrándose fehacientemente que esta estrategia es eficaz para prevenir la aparición de la enfermedad en personas vacunadas. La vacunación ha llegado a ser tan eficiente que ha permitido erradicar la viruela a nivel mundial, y se está a punto de erradicar otras enfermedades como poliomielitis, rubeola, difteria, tétanos, parotiditis y sarampión. En México, a partir de la vacunación obligatoria, han disminuido significativamente los casos de enfermedades prevenibles por vacunación (SSA). (Figura 1)

¿CÓMO FUNCIONAN LAS VACUNAS?

La Organización Mundial de la Salud define la vacuna como “una preparación biológica capaz de

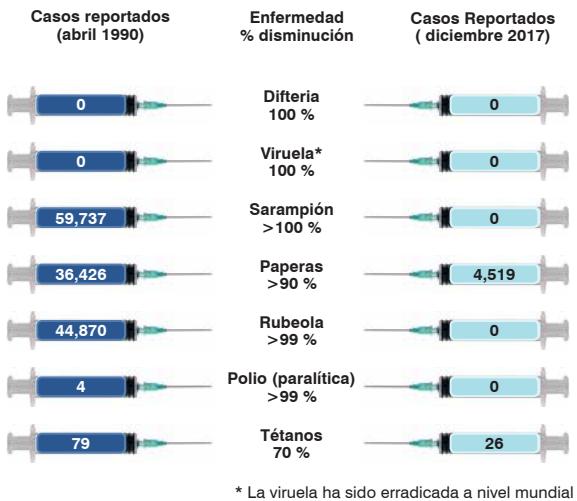


Figura 1. Casos reportados de enfermedades prevenibles por vacunación en México de abril de 1990 a diciembre de 2017. Datos tomados del Boletín Epidemiológico, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Secretaría de Salud. México.

mejorar la inmunidad contra una enfermedad en particular" (WHO, 2018), se trata, por tanto, de una sustancia biológica que proviene del microorganismo causante de la enfermedad y que tiene la capacidad de estimular al sistema inmunológico del hospedero de la misma manera como lo haría el agente patógeno, pero sin causar la sintomatología y complicaciones de la enfermedad.

La vacuna, entonces, tiene que ser inmunogénica e inmunorreactiva. Las proteínas son generalmente utilizadas como antígenos debido a su complejidad química y estructural, cualidad que les permite ser reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario y desencadenar el reconocimiento por parte de células inmunitarias como los linfocitos T y B. Existen dos vías de activación del sistema inmunitario, una dependiente de anticuerpos que es muy eficaz en contra de microorganismos extracelulares como bacterias y parásitos; aquí los anticuerpos tienen un papel muy importante ya que pueden inmovilizar (anticuerpos opsonizantes) a los microorganismos para que sean fagocitados por los macrófagos (células del sistema inmunitario capaces de reconocer y, literalmente, devorar a los microorganismos para destruirlos). Los anticuerpos también son capaces de activar al sistema del complemento para eliminar

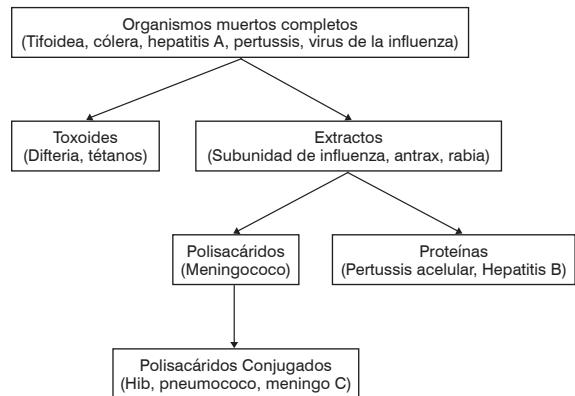


Figura 2. Diagrama que muestra los métodos para el desarrollo de vacunas a partir de organismos inactivados (muertos) y ejemplos ordenados de manera semi-cronológica. Hib, *Haemophilus influenzae* type b. (Modificado de Plotkin, 2003).

a los microorganismos por medio de la formación de poros (anticuerpos líticos) que eventualmente producen la liberación del contenido citoplasmático de los microbios para provocar su muerte. La otra vía es dependiente de la activación de células especializadas en eliminar microorganismos intracelulares como virus y ciertas bacterias y parásitos. Estas células se activan a través de la interacción con las moléculas del llamado Complejo Principal de Histocompatibilidad presentes en las células presentadoras de antígenos (células dendríticas y macrófagos, principalmente), las cuales presentan epítopes (porciones de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario) específicos para linfocitos T cooperadores y citotóxicos, de manera que estos se ven habilitados, mediante la inducción de señales apoptóticas al interior de la célula y a la secreción de gránulos conteniendo enzimas líticas como granzima, para eliminar a las células del hospedero infectadas.

TIPOS DE VACUNAS

Las vacunas actuales se producen mediante diferentes procedimientos e incluyen vacunas con microorganismos muertos (inactivados), microorganismos vivos atenuados, de subunidades, toxoides (toxina inactivada) y conjugadas. (Figura 2) Todas

ellas tienen como objetivo inducir una memoria inmunológica y duradera que permita al hospedero responder rápidamente a la presencia de microorganismos patógenos.

Las vacunas inactivadas se generan mediante el tratamiento de los microorganismos patógenos con agentes físicos o químicos con el objetivo de matarlos. Estas vacunas no pueden replicarse y no requieren refrigeración o condiciones especiales de almacenamiento. Sin embargo, su eficacia para inducir una respuesta inmunitaria es baja y, por lo tanto, deben de administrarse múltiples dosis, conocidas como refuerzos.

Las vacunas vivas atenuadas debilitan a los microorganismos de manera que no sean capaces de causar enfermedad, pero sí de actuar como inmunógenos (Vaishnav y cols., 2015). La desventaja de este tipo de vacunas es que deben conservarse a baja temperatura, debiendo mantenerse una cadena de frío durante su traslado y almacenamiento (Vaishnav y cols., 2015).

Las vacunas de subunidades son formadas por partes (subunidades) de los componentes de las células bacterianas que corresponden a los principales sitios antigenicos, como los polisacáridos de la pared celular. Estas vacunas usan antígenos semi-puros como epítopos dirigidos por los anticuerpos; el uso de estas sustancias tiende a causar una disminución de las reacciones adversas en comparación con otros tipos de vacunas. Sus principales ventajas son el incremento significativo en la seguridad del humano y la reducción de la competencia antigenica que tendrían las células inmunitarias del hospedero. Su mayor desventaja es el uso de adyuvantes fuertes que tienen baja inmunidad sostenible para alcanzar la máxima especificidad. Ejemplos de esta clase son las formuladas contra la hepatitis B y C. (Plotkin, 2003)

En las vacunas con toxoides se utilizan toxinas purificadas e inactivadas con un agente químico como la formalina. En este proceso se elimina la parte de la molécula que causa daño al hospedero, dando como resultado toxinas "detoxificadas"

o toxoides que se usan para generar la vacuna. Los toxoides son inmunógenos fuertes capaces de generar una adecuada respuesta inmunológica (Plotkin, 2003). Las vacunas contra la difteria y el tétanos son algunos ejemplos de ellas.

Las vacunas conjugadas son combinaciones que contienen diferentes componentes estructurales de bacterias y virus. Un ejemplo de esta clase es la pentavalente acelular conformada por el toxoide diftérico (contra la difteria), el toxoide tetánico (contra el tétanos), el toxoide pertúsico (contra la tosferina), los virus de la polio tipos I, II y III inactivados y una proteína de la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b. (Plotkin, 2003)

REACCIONES SECUNDARIAS A LA VACUNACIÓN

Las reacciones no deseadas varían entre vacunas y organismos y suelen ser generadas por diversos componentes de la propia vacuna, entre los que debe mencionarse los siguientes:

- Adyuvantes. Son compuestos que refuerzan la capacidad de la vacuna para inducir una respuesta inmunitaria.
- Estabilizadores. Son los componentes que ayudan a preservar la vacuna de manera que se mantenga funcional durante su elaboración, traslado y almacenamiento.
- Diluyentes. Son líquidos empleados para reconstituir las vacunas en polvo (liofilizadas).
- Preservantes. Son sustancias que previenen la contaminación accidental de las vacunas por bacterias y hongos.
- Agentes biológicos. Son componentes propios del microorganismo contra el cual se generará una respuesta inmunitaria protectora.

Las reacciones secundarias suelen presentarse entre 24 y 48 horas después de la vacunación e incluyen signos y síntomas como dolor, endurecimiento en el sitio donde se aplicó la vacuna (induración), enrojecimiento y calor en la zona de la aplicación. Aunque en un porcentaje mucho menor, también puede aparecer fiebre, diarrea, vómito, falta de sueño y de apetito, irritabilidad y malestar general, dolor de cabeza, escalofrío, dolor

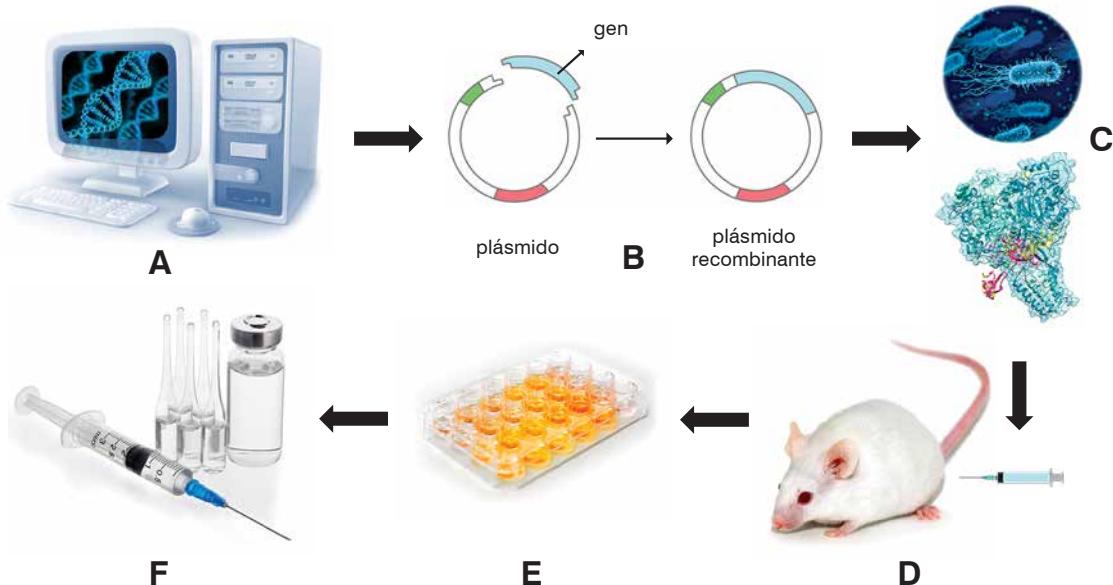


Figura 3. Diagrama que representa las fases para el desarrollo de una vacuna por medio de vacunología reversa: A) los genomas de los microorganismos se tienen en bases de datos y mediante programas bioinformáticos se analizan genes con potencial para probarse como vacunas. B) El gen altamente inmunogénico es amplificado a partir del DNA del microorganismo y se clona en un plásmido. C) El plásmido recombinante se transforma en una bacteria modificada para que exprese la proteína que servirá de antígeno. D) Una vez purificada la proteína recombinante, se prueba en modelos animales, E) Se caracteriza la respuesta inmunitaria que genera la administración de la proteína recombinante al modelo animal; se determina que sea segura y eficaz para eliminar al microorganismo causante de cierta enfermedad. F) Una vez que la vacuna ha sido aprobada por organismos certificados, se produce a gran escala para poder vacunar a la población.

muscular, dolor articular y, en muy raras ocasiones, convulsiones asociadas a fiebre. Todos estos síntomas son tratables, por lo que el personal encargado de aplicar la vacuna deberá mencionarlos y dar las instrucciones adecuadas para su tratamiento. No obstante, muchos individuos toleran muy bien la vacunación y no presentan ningún síntoma asociado a ella. (Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia, 2015)

VACUNOLOGÍA REVERSA

El término vacunología reversa (VR) fue introducido en el año 2000 por Rino Rappuoli y surge con el progreso de la informática y los sistemas avanzados de secuenciación de genomas, técnicas que permiten realizar análisis inmunoinformáticos para aprovechar la secuencia del genoma de un microorganismo. Esta metodología crea un nuevo paradigma en el desarrollo de vacunas, ya que de manera inicial no se trabaja con el microorganismo, sino con bases de datos y programas de bioinformática que ayudan a predecir el comportamiento

estructural e inmunológico de un antígeno potencial. Esta estrategia ahorra tiempo y disminuye los costos de investigación debido a que permite realizar un tamizaje computacional de cientos de antígenos potenciales hasta obtener unos cuantos de ellos, que son los que finalmente se purifican y son probados. Esta metodología ha dado lugar en el siglo XXI a un nuevo paradigma en el desarrollo de vacunas que se conoce como “descubre-valida-caracteriza-aplica” (Rappuoli, 2000) (Figura 3).

CONCLUSIONES

El desarrollo de vacunas contra agentes infecciosos ha sido y continuará siendo importante, ya que se intenta generar nuevas vacunas y mejorar las ya existentes. El reto que presenta la vacunología es desarrollar vacunas seguras, de bajo costo y de amplia distribución, además de contrarrestar los efectos de los movimientos antivacunas. Sin embargo, la mayor dificultad radica en

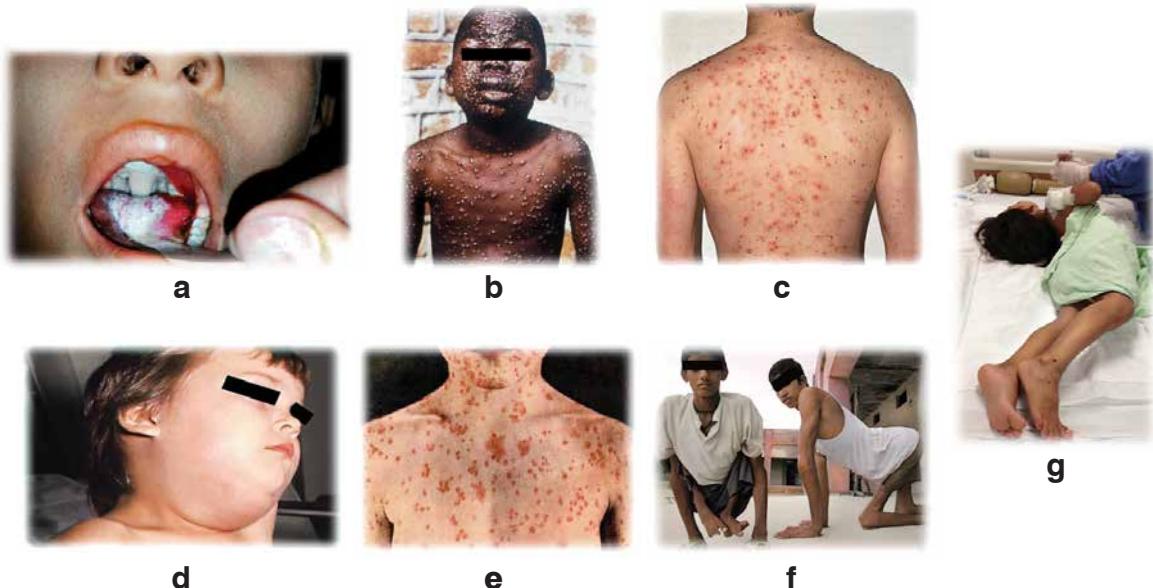


Figura 4. Manifestaciones clínicas y secuelas de diferentes enfermedades prevenibles por vacunación: a) difteria, b) viruela, c) sarampión, d) parotiditis, e) rubela, f) poliomielitis, g) tétnanos.

Imágenes tomadas de las páginas Internet: difteria <http://www.laverdad.com/>; <https://www.msdmanuals.com/>; <https://www.encyclopediaesalud.com/>; <https://vacunacionspc3.wordpress.com/>; <http://www.poliochildren.org/>; <https://scielo.conicyt.cl/>.

que toda la población tome conciencia de la importancia de la vacunación para prevenir enfermedades (Figura 4).

AGRADECIMIENTOS

Al programa de Nuevos Profesores de Tiempo Completo del Programa para el Desarrollo Profesional Docente (PRODEP) de la Secretaría de Educación Pública (BUAP-PTC-501 a ACL). YOA fue becaria de PRODEP.

B I B L I O G R A F Í A

Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia (2015). Recuperado de: <https://www.gob.mx/salud/censia/articulos/vacuna-pentavalente-acelular-131142?state=published>. Revisado el 09/08/2018.

Lew-Tabor AE, Rodriguez Valle M(2016). A review of reverse vaccinology approaches for the development of vaccines against ticks and tick borne diseases. *Ticks Tick Borne Dis.* 7(4):573-85.

Secretaría de salud, México. www.gob.mx/salud. Revisado el 04/07/2018.

Plotkin SA (2003). Vaccines, Vaccination and Vaccinology. *The Journal of Infectious Diseases* 187(9):1349-1359.

Rappuoli R (2000). Reverse vaccinology. *Curr. Opin. Microbiol* 3: 445-450.

Vaishnav N, Gupta A, Paul S, John GJ (2015). Overview of computational vaccinology: vaccine development through information technology. *Journal of Applied Genetics* 56(3):381-391.

WHO (2017). Neglected Tropical Diseases. Recuperado de: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/. Revisado el 26/06/2018.

WHO (2018). Immunization, Vaccines and Biologicals; Vaccines and diseases. Recuperado de: <http://www.who.int/immunization/diseases/en/>. Revisado el 13/06/2018.

María Cristina González Vázquez

Alejandro Carabarin Lima

Instituto de Ciencias

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Yesenia Osorio Aguilar

Posgrado en Microbiología

Centro de Investigaciones

en Ciencias Microbiológicas

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

ecoli_75@hotmail.com