

Pasado, presente y futuro de las vacunas

Past, present and future of vaccines

Passado, presente e futuro das vacinas

COLCIENCIAS TIPO 3. ARTÍCULO DE REVISIÓN

RECIBIDO: MAYO 31, 2013; ACEPTADO: JUNIO 30, 2013

Yamiled Jiménez

yaji45@hotmail.com

Jonathan Rendón

sneider0610@hotmail.com

Universidad Santiago de Cali - Colombia

Resumen

Las observaciones de Edward Jenner y Louis Pasteur cambiaron de manera permanente y positiva la respuesta del cuerpo a las enfermedades infecciosas que amenazan la vida. Las vacunas actúan con el agente infeccioso inactivado, de manera controlada, evitando el desarrollo de la enfermedad clínica después de la exposición al patógeno virulento. Muchas de las vacunas todavía en uso se han desarrollado sobre una base empírica, esencialmente siguiendo el paradigma de Pasteur —aislar, inactivar e inyectar el microorganismo causante de la enfermedad—, y son capaces de provocar respuestas uniformes, a largo plazo en la memoria inmunológica, lo que constituye la clave de la eficacia mostrada. Sin embargo, las vacunas para patógenos considerados como objetivos prioritarios de la salud pública siguen faltando. La literatura se centra a menudo en problemas de investigación asociados con patógenos específicos, pero cada vez es más claro que hay cuellos de botella comunes en la investigación, que deben ser resueltos para avanzar en el desarrollo de este campo y abastecer la demanda de la comunidad en problemas de salud pública; uno de los mayores énfasis es el uso de ADN recombinante, ADN desnudo y péptidos.

Palabras Clave

Vacunología; Jenner; Pasteur; microorganismos; anticuerpos; patógenos.

Abstract

The field of vaccinology observations born of parents of vaccine Edward Jenner and Louis Pasteur, that permanent change, positive in the way our bodies respond to infectious diseases that can be life threatening challenge to get specific inactivated infectious agent carried in a controlled way, avoiding the development of clinical disease following exposure to virulent pathogen. Many vaccines still in use today have been developed on an empirical basis, essentially following the paradigm established by Pasteur, "isolate, inactivate, and inject" the organism causing the disease, and are capable of eliciting uniform long-term immunological memory that are the key to its effectiveness demonstrated. However, vaccines for pathogens considered priorities of public health are still lacking. The literature tends to focus more often on vaccine research problems associated with specific pathogens, but it is increasingly clear that there are common bottlenecks in vaccine research, which must be solved in order to advance the development of well field to supply the demand of the community on issues of public health problems, a major emphasis of vaccines is through the use of recombinant DNA, naked DNA and peptides.

Keywords

Vaccinology, Jenner, Pasteur; microorganisms antibodies; pathogens

Resumo

O campo de observações vacinologia nascidas de pais de vacina Edward Jenner e Louis Pasteur, que a mudança permanente, positiva na forma como nosso corpo responde a doenças infecciosas que podem ser vida desafio ameaçador para obter específico agente infeccioso inativado efectuada de uma forma controlada, evitando o desenvolvimento da doença clínica a seguir à exposição ao patógeno virulento. Muitas vacinas ainda em uso atualmente foram desenvolvidos em uma base empírica, seguindo essencialmente o paradigma estabelecido por Pasteur, "isolar, desativar e injetar" o organismo causador da doença, e são capazes de induzir uniformes memória imunológica de longo prazo que são a chave para a sua eficácia demonstrada. No entanto, as vacinas para patógenos considerados prioridades da saúde pública ainda são escassos. A literatura tende a concentrar-se mais frequentemente em problemas de pesquisa de vacinas associadas com patógenos específicos, mas é cada vez mais claro que existem gargalos comuns na pesquisa de vacinas, que devem ser resolvidos a fim de promover o desenvolvimento de campo bem para suprir a demanda da comunidade sobre questões de problemas de saúde pública, uma grande ênfase das vacinas é através do uso de DNA recombinante, o DNA nu e peptídeos.

Palavras chave

Vacinologia; Jenner; Pasteur; anticorpos; microorganismos; patógenos.

I. INTRODUCCIÓN

Las vacunas son medicamentos biológicos que aplicados a personas sanas provocan en ellas la generación de defensas (anticuerpos) que actúan protegiéndolas ante futuros contactos con los agentes infecciosos contra los que se vacunan, evitando la infección o la enfermedad¹. Las vacunas constituyen una de las medidas sanitarias que mayor beneficio ha producido –y sigue produciendo– a la humanidad, en la medida en que previenen enfermedades que antes causaban grandes epidemias y muertes. Las vacunas benefician tanto a las personas vacunadas como a las personas no vacunadas y susceptibles que viven en su entorno².

Mediante las vacunas el mundo erradicó la viruela y está finalizando la erradicación de la poliomielitis; en Colombia, el sarampión ha dejado de ser un problema frecuente (causa frecuente de encefalitis y minusvalías psíquicas hace tan sólo unos años), no se presentan casos de difteria, y enfermedades como la tos ferina, el tétano, la hepatitis B, y las meningitis meningocócicas B están siendo controladas³.

Aunque los niños son quienes reciben la mayoría de las vacunas, los adultos también necesitan protegerse frente a gérmenes como los del tétanos⁴, la difteria, el neumococo, la gripe, la rubéola, que son la causa de enfermedades, también en los adultos, en muchos casos más graves que en los niños⁵.

La mayoría de las vacunas son medicamentos elaborados a partir de los agentes infecciosos, tratados e inactivados para eliminar su capacidad de producir la enfermedad⁶, manteniendo su capacidad de estimular la respuesta protectora del sistema inmunológico de la persona vacunada. Existen vacunas para evitar, entre otras, las siguientes enfermedades: hepatitis A, hepatitis B, difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, sarampión, rubéola, parotiditis, meningitis meningocócica C, infección invasora por neumococo, infección invasora por *Haemóphilus influenzae* tipo b, varicela, fiebre tifoidea, fiebre amarilla y gripe⁷. Existen también otras vacunas, aunque su uso limitado.

Las vacunas se aplican mediante inyección, y con menos frecuencia por vía oral (poliomielitis, fiebre tifoidea, cólera)⁸. En muchos casos son necesarias varias aplicaciones para conseguir que el efecto protector se mantenga durante años⁹. Para facilitar la correcta aplicación de las vacunas en la infancia, todos los países tienen elaborados unos esquemas de vacunación para la

infancia, conocidos como calendarios de vacunación infantil¹⁰. En ellos se definen las vacunas, las dosis y las edades de aplicación en la consulta del pediatra. Para reducir el número de inyecciones se utilizan las vacunas combinadas, es decir vacunas en las que en una misma inyección se juntan varias vacunas, como es el caso de la vacuna pentavalente, que reúne las vacunas frente a la hepatitis B, el *Haemóphilus influenzae* tipo B, la difteria, la tos ferina y el tétanos¹¹.

Este artículo revisa el tema desde una perspectiva cronológica, he identifica tres momentos: el pasado, centrado en el origen y los primeros pasos de los investigadores en el tema –con su costoso método de ensayo y error–; el presente, destacando el aporte de las ciencias y la investigación científica en biología, microbiología, inmunología, bioquímica y genética molecular, para el desarrollo de productos notablemente más sofisticados en comparación con sus antecesores; y el futuro, enfocado en la investigación para identificar nuevas estrategias de formulación, nuevas formas de aplicación, y nuevas formas de producción, que permitan mayor facilidad y menores costos.

II. PASADO DE LAS VACUNAS

En la antigüedad se creía que las enfermedades eran la forma en que los dioses caprichosos castigaban a la humanidad; sin embargo, en el lejano oriente surgió una práctica en la que se ponía en evidencia que algunos conceptos heréticos resultaban bastante saludables y, de hecho, revelaban que las soluciones para algunas enfermedades pertenecían a un plano más mundano que divino¹².

La primera evidencia escrita relacionada con los procesos de vacunación data del siglo XI y se encuentra en la literatura china. A una monja budista se le atribuye un texto llamado *El tratamiento adecuado de la viruela*; otro libro chino *El espejo dorado de la Medicina* describe diferentes formas de inoculación antivariólica en la que se explica cómo se puede prevenir el contagio de viruela inoculándose con pus proveniente de pacientes que habían contraído la enfermedad¹³.

Esta práctica, relativamente común, surgió de la necesidad de evitar esta enfermedad, que en la época causaba terribles epidemias; sin embargo esta medida no estaba exenta de riesgos pues aproximadamente el 3% de las personas inoculadas contraían la enfermedad¹⁴. Esta

práctica fue conocida en Gran Bretaña hasta 1721 pues Lady Mary Wortley Montagu, esposa de un embajador, la introdujo a este país tras su regreso de Constantinopla. Desde la corte británica, la práctica de la variolización se extendió a todo el país y, a partir del siglo XVIII, al resto del continente europeo¹⁵.

A pesar de constituir una práctica sencilla, el no contar con medidas higiénicas mínimas hizo que los inicios de la práctica de *variolización* tuviera consecuencias desastrosas en algunos lugares; en ellos, la incorrecta inoculación no solo ocasionó que algunas personas fueran contagiadas de viruela, sino que, al tomar pus proveniente de enfermos – de viruela– que también tenían sífilis, se dispersó esta otra enfermedad¹⁶. Independiente de sus logros, esta variolización constituye el primer intento de la humanidad por prevenir las enfermedades infecciosas.

El médico rural Edward Jenner inventó en Inglaterra la primera vacuna contra la viruela¹⁷. De hecho, la palabra vacuna surge precisamente de sus trabajos. *Vacuna* proviene del latín *vacca* que significa vaca, un hecho que indica que las vacas estuvieron involucradas en el proceso de desarrollo de la primera vacuna¹⁸. La cuestión va quedando un poco más clara cuando se investiga el significado de las palabras *vacunación* que es *inoculación con fluido de vaca* y *vacunado* que era la persona a quien se le hacía la inoculación de la vacuna¹⁹. En las comunidades donde Jenner ejercía su labor como médico existía una enfermedad de las vacas llamada *vaccina* o *viruela de las vacas*; esta enfermedad produce una erupción en las ubres semejante a las que produce en la piel la viruela humana. Las lecheras de estos lugares raramente se enfermaban de viruela pues *cogían la viruela de las vacas* y eso las protegía de la viruela humana.

Jenner decidió verificar este conocimiento empírico²⁰. En 1796, realizó el siguiente experimento: con pus proveniente de una lesión de una lechera que se había contagiado con la *viruela buena* –la viruela de las vacas– inoculó a un niño pequeño sano y estudió el comportamiento del niño durante los días siguientes. Tras mostrar leves síntomas de molestia, el niño se repuso rápidamente²¹. Posteriormente el médico inglés inoculó al niño con pus de un enfermo de viruela humana, el resultado fue que el niño no enfermó aunque en el lugar de la inoculación si se desarrolló una lesión típica de la viruela²². El método de las ordeñadoras experimentado por Jenner tenían ventajas sobre la variolización –como la practicaban los chinos– pues esta viruela vacuna no

ocasionaba riesgo de muerte ni era foco de contagio a través de las personas vacunadas²³. Por ello en algunos textos y cartas Jenner recomendaba esta práctica para que los padres inocularan a sus hijos pequeños.

Casi dos siglos después, en 1979 la Organización Mundial de la Salud [OMS] declaró erradicada la viruela en todo el mundo²⁴. Los estudios de Jenner, además de su importancia, dejaron en claro que la pre-inoculación con un agente potencialmente infeccioso podía prevenir de posteriores infecciones; en el siglo XIX este método era ya comúnmente utilizado en Europa y Norte América. Asimismo, a partir de estos descubrimientos surgieron muchas teorías que trataban de explicar lo que estaba sucediendo; esto es muy importante, más aún si se considera que estos conocimientos se desarrollaron antes de conocer de la existencia de los microorganismos, el sistema inmune, y los procesos de infección y contagio²⁵.

La invención de Jenner fue bien acogida en el mundo, su introducción en España estuvo a cargo de Pígillem a finales del siglo XVIII, país donde, con la ayuda de algunos médicos españoles, se había vacunado a tres mil personas para 1801. El entonces rey, Carlos IV, preocupado por la amenaza de la viruela en el continente americano decidió extender la vacunación antivariólica y organizó la *Real Expedición Marítima de la Vacuna* bajo la dirección de Francisco Xavier Balmis –la denominada Expedición Balmis–, quien ideó un sistema para vacunación *brazo a brazo*, en el cual, los portadores del fluido fueron veinticinco niños de La Coruña (España) quienes durante los tres años que duro la expedición recorrieron las Islas Canarias, Venezuela, Cuba, México, Filipinas y Macao²⁶.

En 1874 los alemanes instituyeron la primera ley de vacunación, la cual introduce la obligatoriedad de la vacunación contra la viruela a todos los niños en su primer año de vida; esta medida supuso la intervención del Estado para frenar las nefastas consecuencias de las epidemias de esta terrible enfermedad. En esa misma época, durante la guerra franco-prusiana se declaró en Francia una grave epidemia que causó la muerte de cerca de 20.000 soldados franceses mientras que los soldados alemanes, bien vacunados, solo sufrieron 300 bajas por esta causa.

Estas experiencias dejaron en claro la importancia que la vacuna contra la viruela –y las vacunas en general– podía tener para la población. Sin embargo, a partir de la generalización de este conocimiento, tomó más de 100 años el desarrollo de nuevas vacunas, pues era necesario

que se lograran avances en el conocimiento que se tenía sobre la naturaleza de los diversos agentes infecciosos²⁶.

Después de Jenner, otro personaje importantísimo en la historia del desarrollo de las vacunas es Louis Pasteur, el padre de la bacteriología. Pasteur realizó experimentos con los que desarrolló una metodología que permitió grandes avances tanto en el conocimiento de los microorganismos, como en el desarrollo de algunas vacunas.

En su metodología Pasteur incluía experimentos en animales; en aves para desarrollar una vacuna contra el cólera; en perros para desarrollar una vacuna contra la rabia. Además introdujo métodos de atenuación, es decir, del debilitamiento de los agentes infecciosos (cuya naturaleza exacta aún no se conocía). Desarrolló vacunas contra el ántrax, para animales de granja como ovejas, cabras y vacas.

Asimismo, el trabajo de Pasteur permitió demostrar que se podían tener vacunas cultivables en el laboratorio por métodos experimentales. Pero no todo en el mundo científico era *pan y miel*. Cuando Pasteur empleó su vacuna contra la rabia –que ya había sido probada en perros– en el niño Joseph Meister, la comunidad científica se conmocionó y muchos de los trabajadores de Pasteur abandonaron su laboratorio en protesta.

Durante el siglo XIX se avanzó de manera constante en el conocimiento de los agentes infecciosos –virus y bacterias– y en el conocimiento del funcionamiento del cuerpo humano, en particular el funcionamiento general del sistema inmune que fue descrito por el premio nobel de 1908, Paul Erlich²⁷.

Junto con las campañas de vacunación surgieron también grupos que se negaban a vacunarse y se organizaron para ello. En 1899, por ejemplo, se esperaba una vacunación masiva de soldados ingleses; sin embargo, estos, presos del miedo, arrojaron por la borda las vacunas contra el tifus y solo 14.000 soldados pudieron ser vacunados. Los resultados fueron desastrosos pues durante las guerras posteriores se presentaron cerca de 60.000 casos de tifus. Ejemplos de estas organizaciones existen aún en la actualidad, aun cuando, como se revisará más adelante, las consecuencias de no vacunarse pueden ser muy serias²⁸.

El siguiente hito en la historia de las vacunas, luego del descubrimiento de los microorganismos –es decir, de los agentes que pueden causar muchas de las enfermedades humanas– fue cuando se descubrió que algunas

enfermedades eran ocasionadas, no por la presencia de la bacteria como tal, sino por sustancias producidas por ella, como es el caso del tétanos y la difteria, lo que permitió el desarrollo de vacunas por la inactivación química de estas toxinas. Estas nuevas vacunas se diferencian de las vacunas con bacterias atenuadas en el hecho de no incluir a la bacteria, sino solo el toxoide inactivado por algún procedimiento químico.

Otros desarrollos destacados de esta época fueron las vacunas contra la tuberculosis (1909), la fiebre amarilla (1935), la influenza A (1936) y la Rickettsia (1938). El desarrollo de estas vacunas fue posible porque durante este tiempo se fue generando gran cantidad de conocimiento que contribuyó de manera importante a la comprensión de los mecanismos de defensa de los organismos y de la naturaleza misma de los agentes infecciosos.

Entre los años 30 y 60 se desarrollaron numerosas vacunas, pero se hizo patente que estas presentaban limitaciones, por lo que muchas de ellas tuvieron que ser mejoradas.

Uno de los ejemplos más notables es el de *Salk* y *Sabin* la vacuna contra el polio –que obtuvo su licencia y se empleaba con regularidad en esos años– la cual presentó un gran problema derivado de los métodos empleados para su obtención.

La vacuna se lograba a partir de la obtención de grandes cantidades de virus que se cultivaba en macacos y luego era inactivado por formaldehído. Algunos individuos que se sometían a esta vacuna presentaron problemas, los mismos que, después de mucha investigación, se supo que eran causados porque el virus del polio adquiría otro virus –el SV40–, durante su cultivo en los macacos. Este virus adquirido, presentaba resistencia a la inactivación con formaldehído. A raíz de esta experiencia tuvo que emplearse otro mono para la replicación del virus (*Cercopithecus sp*), con lo que se resolvió el problema²⁹.

A partir de la década de los 50 se desarrollaron técnicas de cultivo celular y microbiología. Estas nuevas técnicas permitieron obtener cantidades suficientes de muchos tipos de tejidos animales y humanos *in vitro* donde se podían producir y ensayar posibles vacunas. Músculo, fibroblastos, riñón, hígado, entre otros tejidos, fueron los primeros empleados.

Estos factores, los problemas que presentaron las primeras vacunas y las nuevas y potentes herramientas permitieron estudiar nuevas formas de hacer vacunas, más

seguras y manejables³⁰.

III. PRESENTE DE LAS VACUNAS

A. La vacuna ideal

Ya en las últimas décadas del siglo pasado se observa una gran aceleración en el desarrollo de la investigación en biología, microbiología, inmunología, bioquímica y genética molecular; esto, ha permitido notables avances y nuevos enfoques en el diseño de las vacunas.

Las nuevas tecnologías permitirán, en un futuro próximo, conseguir nuevas preparaciones y algún día disponer de una *vacuna ideal* cuyas características quedan reflejadas en la siguiente lista:

- capaz de reproducir (mimetizar) una respuesta inmunológica similar a la de la infección natural;
- efectiva, es decir lograr más del 90% de protección;
- con mínimos – y completamente seguros– efectos secundarios;
- con inmunidad persistente a largo plazo;
- de dosis única y compatible con otras vacunas;
- de administración no invasiva, preferentemente por vía oral;
- factible de administración precoz, en los primeros meses de la vida;
- estable a temperatura ambiente;
- de fácil producción; y
- económicamente asequible³¹.

Estos objetivos están hoy en día a nuestro alcance y firmemente integrados en la investigación sobre vacunas.

B. Nuevas vacunas de uso actual

1) Vacuna antivariola

Si bien se dispone desde hace más de tres décadas de una vacuna a virus atenuados contra la varicela preparada con la cepa Oka, especialmente utilizada en Japón, recién en los últimos años se ha extendido a los países occidentales³².

2) Vacuna antipoliomielitis inactivada de mayor potencia

A la antigua vacuna Salk se le ha incrementado la potencia antigénica y está estandarizada de acuerdo con las referencias de la OMS. Se conoce con la sigla IPV.

3) Vacunas antipertussis acelulares

Están constituidas por uno o varios componentes bacterianos, que incluyen la toxina pertussis, la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y diversos aglutinógenos de las fimbrias.

Se han mostrado inmunogénicas y presentan menor reactividad cuando se las compara con las actuales, de células enteras. Son bien toleradas por adultos y se está evaluando su aplicación en ellos para reducir así el principal reservorio de la enfermedad y disminuir su incidencia global³³.

4) Vacunas conjugadas

Los polisacáridos son antígenos con propiedades independientes del timo; es decir, carecen de la capacidad de activar de manera eficaz a los linfocitos T ayudantes (*helpers*) y, por consiguiente, su inmunogenicidad es débil – especialmente en los niños menores de 18 meses–; además, no inducen memoria inmunológica.

La conjugación de polisacáridos a proteínas transportadoras tiene por objeto transformar la respuesta inmunológica de tipo humoral (timo-independiente) producida por los polisacáridos en una respuesta inmunitaria mediada tanto por la inmunidad humoral como por la inmunidad celular (timodependiente), con el consiguiente desarrollo de una respuesta anamnésica eficaz cuando se administran dosis de refuerzo. Este es el fundamento de las actuales vacunas conjugadas contra el *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*³⁴.

5) Vacunas combinadas

Se entiende por vacunas combinadas a las que contienen dos o más antígenos diferentes en una sola inyección por dosis administrada. En sentido estricto, serían aquellas que permiten la mezcla de los diferentes antígenos de forma estable y permanente (compatibilidad físico-química-biológica) en un único frasco, ampolla o inyección.

Por extensión, deben considerarse como vacunas combinadas a aquellas en las que los diferentes antígenos se encuentran previamente separados y se mezclan, de forma extemporánea, en el mismo momento de su administración; en estos casos, parte de los antígenos de la vacuna se encuentran en fase líquida y otros en forma liofilizada, reconstituyéndose en el momento de la

inyección, ya sea a partir de frascos separados o bien, mediante jeringas de doble cámara.

Las vacunas combinadas clásicas se vienen utilizando de forma habitual en los programas de inmunización desde hace muchos años.

La combinación difteria-tétanos [DT] y la difteria-tétanos-pertussis [DTP] se utilizan desde hace más de treinta años. Desde 1956 se combina la vacuna antipoliomielítica trivalente (serotipos I-II-III) tanto en forma de vacuna inactivada [VPI] como atenuada [VPO]. La combinación sarampión-rubéola y la vacuna triple vírica [SRP] se vienen empleando desde 1971. Desde 1981 se dispone de la vacuna antineumocócica polivalente de 23 antígenos.

La existencia de nuevas vacunas aprobadas para el uso en los últimos años en diversos países, como la vacuna contra la hepatitis B [VHB], contra la hepatitis A [VHA], las vacunas conjugadas de *H. influenzae* b [Hib], la mayoría con vacuna acelular de pertussis [Pa] han permitido el desarrollo de nuevas vacunas combinadas [VHB-VHA, DTPa, DTPa-Hib, DTPa-VHB, DTPw-Hib-VHB, DTPa-Hib-PVI, DTPa-Hib-VHB-PVI], de uso actual en diversos países³⁵.

IV. FUTURO DE LAS VACUNAS

A. Nuevas estrategias en la formulación de las vacunas

Dos estrategias diferentes se están investigando en relación con la formulación de las nuevas vacunas, con dos objetivos: conseguir vacunas poliantigénicas de lenta liberación en el organismo, mediante técnicas de microencapsulación; y aumentar la potencia inmunógena, mediante nuevos adyuvantes e inmunomoduladores.³⁶

1) La microencapsulación

Esta técnica consiste en *envolver* antígenos vacunales en polímeros biodegradables que produzcan una liberación lenta y programada –de estos antígenos– en el organismo; esto, permitiría obviar la necesidad de dosis adicionales de vacunas.

Estos polímeros están constituidos generalmente por liposomas y deben presentar las siguientes características:

- inocuos para el organismo humano;
- biodegradables;
- estables durante prolongados períodos de tiempo;

reproducibles en calidad; y

- físicamente compatibles con el antígeno vacunal³⁷.

Técnicamente se presentan como microsferas de un tamaño variable –entre 10 a 200 micras de diámetro– y, dependiendo de su formulación, permiten la liberación programada de los antígenos que transportan durante períodos de tiempo que oscilan entre unos pocos días y varios meses³⁸.

Con esta tecnología, teóricamente es posible formular microsferas biodegradables que, inyectadas o administradas por vía oral en los primeros meses de la vida, permitan liberar antígenos vacunales con una cadencia de liberación superponible a los actuales calendarios de vacunación (e.g., 2, 4, 6, 15 meses para el caso de la DTP), con lo que se evitarían administraciones adicionales y visitas médicas.³⁹

2) Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores

Se están investigando, con el fin de aumentar la capacidad inmunógena de los antígenos vacunales –que se puede expresar como mayores títulos de anticuerpos, menor número de dosis o ambos–, mediante la estimulación inespecífica de la respuesta humoral y celular.

Hasta el momento, el único adyuvante aprobado en vacunas humanas es el aluminio en sus distintas formas de sales (i.e., hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio) y es un componente habitual en algunas de las vacunas ampliamente utilizadas (e.g., DTP, hepatitis B, hepatitis A).

Las limitaciones más importantes de las sales de aluminio son dos: no permiten la liofilización ni la congelación de las vacunas que las llevan; su poder inmunógeno se limita a aumentar la respuesta inmune de tipo humoral y no la de tipo celular.

Todo ello ha motivado la búsqueda de nuevas sustancias que obvien algunos de estos inconvenientes y que se muestren eficaces e inocuas, algunas de ellas con resultados esperanzadores, pero muchas con un grado de toxicidad demasiado elevado para su uso en la especie humana⁴⁰.

B. Nuevas vías de administración (vía mucosa)

Una de las maneras más directas de facilitar la administración de vacunas, es el desarrollo de vacunas aplicables por vía mucosa, como la oral, nasal, rectal o vaginal. La respuesta que se induce localmente es del tipo

IgA, aunque también se produce respuesta IgG.

Las enfermedades contra las cuales se ha dirigido el desarrollo son, en primer lugar, aquellas causadas por agentes cuyas vías de transmisión son el aparato digestivo (*E. coli*, salmonelas, shigellas, *V. cholerae* y, especialmente, nuevas vacunas para rotavirus) y el aparato respiratorio (influenza y VRS), y enfermedades de transmisión sexual (SIDA, herpes y papilomavirus)⁴¹.

C. Nuevos sistemas de producción de vacunas

El desarrollo tecnológico comentado permitirá obtener nuevas vacunas con sistemas de producción basados en la biología molecular y en la ingeniería genética. Entre estos nuevos sistemas se destacan los siguientes tipos de vacunas:

1) Vacunas peptídicas

Las proteínas bacterianas o virales con capacidad antigénica presentan múltiples fragmentos (epitopos) que determinan su especificidad antigénica, pero sólo un número limitado de ellos está relacionado con una respuesta protectora eficaz.

Mediante ingeniería genética, utilizando anticuerpos monoclonales, es posible identificar secuencias de oligopéptidos con capacidad inmunológica y posteriormente sintetizarlos químicamente, haciéndoles que adopten una configuración espacial adecuada (mimotopos) para poder ser reconocidos por el sistema inmunológico del individuo⁴².

2) Vacunas de vectores

Son vacunas que utilizan vectores vivos atenuados – bacterias o virus–, que expresan, por recombinación genética, proteínas de otros gérmenes contra los que se pretende inmunizar.

Existe una amplia variedad de microorganismos potencialmente útiles para poder ser aplicados como vectores vivos atenuados. Al vector elegido se le introducen plásmidos –material genético extracromosómico– que codifican antígenos vacunales específicos que corresponden a otros patógenos contra los cuales se quiere inmunizar; de esta forma, durante la fase replicativa del vector, los plásmidos introducidos son recombinados genéticamente y expresados para su procesamiento por el sistema inmunológico del individuo vacunado.

También se está trabajando con vectores vegetales mediante la introducción de ADN en sus células⁴³.

El principio es el siguiente: los genes que codifican para los antígenos de elección se insertan en el vegetal y al expresarse, dan lugar a las moléculas antigénicas que son capaces de inducir la respuesta inmunitaria una vez es ingerido el vegetal.

Estos vectores vegetales podrían ser una alternativa fácil y económica para llegar a inmunizar masivamente a poblaciones de difícil acceso.

3) Vacunas de ácidos nucleicos

Son también llamadas vacunas polinucleótidas y surgen tras comprobar que la inyección intramuscular de una molécula de ADN o ARN en el ratón da lugar a la síntesis de la proteína codificada por el ácido nucleico, sin evidencia de que el ADN inyectado se integre en el sistema cromosómico del huésped. Esta observación abre el camino al empleo de esta técnica en el campo de la terapia génica y en el desarrollo de nuevas vacunas⁴⁴.

4) Vacunas idiotípicas

Derivan de la teoría de la red idiotipo-antiidiotipo de Jerne para explicar la regulación del sistema inmunológico. Se basan en la capacidad de los anticuerpos antiidiotípicos para generar una respuesta inmune específica⁴⁵.

5) Vacunas conjugadas futuras

El desarrollo de nuevas vacunas conjugadas se orienta a conseguir con éxito vacunas glucoconjugadas con otros serotipos de meningococos y neumococos, y con otras bacterias capsuladas como *Streptococcus* del grupo B y distintos serotipos de *Staphylococcus aureus*⁴⁶.

6) Vacunas combinadas futuras

Existe un gran desarrollo de investigación dirigida a la creación de las vacunas combinadas del futuro que incluyan numerosos antígenos, como la vacuna de siete antígenos (DTPa–Hib–VPI–VHB–VHA).

Otra vacuna combinada en desarrollo es la vacuna tetravérica, que asocia sarampión–rubéola–parotiditis con la vacuna de la varicela (S–R–P–V). También está, en distintas fases de desarrollo, la combinación de distintas vacunas conjugadas (Hib–Pn de 7, 9 y 11 serotipos Men A–C).

Es posible que todo este tipo de vacunas combinadas a las que se hace referencia, estén disponibles en unos pocos años para su aplicación en programas de inmunización universal.

La principal ventaja de las vacunas combinadas es que la combinación de múltiples antígenos permite disminuir el número de inyecciones y el número de visitas médicas que precisa el niño, con la máxima eficacia operativa⁴⁷. De esta forma se lo inmuniza contra múltiples enfermedades en una sola vez, lo que permite, además, mejorar la cobertura vacunal.

En los países en vías de desarrollo, en los que los niños disponen de un número muy limitado de oportunidades para ser vacunados, las vacunas combinadas son la medida más eficaz para la introducción de nuevas vacunas (hepatitis B, hepatitis A, Hib, meningococo, etc.) en los Programas Ampliados de Inmunización [PAI].

Por otra parte, la combinación de antígenos permite simplificar los programas de vacunación y reduce los costos de los programas de vacunación, al disminuir el material de inyección, el número de consultas médicas, el gasto de conservación (cadena de frío) y el almacenamiento del material⁴⁸.

Sin embargo, existen numerosos problemas que dificultan el desarrollo de las futuras vacunas combinadas. Cada nuevo antígeno, por separado, y aquellos asociados en la vacuna combinada, deben ser considerados como nuevas vacunas y superar las fases de investigación y desarrollo, comprobando su eficacia, seguridad y estabilidad, lo que exige tiempo y grandes inversiones económicas.

La combinación de nuevos antígenos con vacunas preexistentes debe permitir que la mezcla sea estable desde los puntos de vista físico, químico y biológico, que no precipiten ni se aglutinen al ser mezclados.

Además, no debe existir interferencia inmunológica y su eficacia, seguridad y tolerancia, debe ser igual o superior a la obtenida con cada uno de los antígenos cuando son administrados por separado.

Existen, por otra parte, problemas derivados de los conservantes, los estabilizantes, los tampones y los adyuvantes que se utilizan en la combinación final de las vacunas.

Además, hay que considerar los problemas derivados del volumen total a inyectar, el cual no debería sobrepasar,

idealmente, la cantidad total de 0,5-1 ml.

Finalmente, a la hora de diseñar las futuras vacunas combinadas se deben tener en cuenta las necesidades de los países, individualmente considerados, ya que existen diferencias tanto epidemiológicas, como en los esquemas vacunales y en la logística empleada, entre unos y otros⁴⁹.

En resumen, las nuevas vacunas combinadas ya existentes y las que están actualmente en fase de investigación y cuya disponibilidad se prevé en los próximos años van a permitir grandes beneficios sanitarios al conseguir disminuir el número de inyecciones, facilitar la inclusión de nuevas vacunas en los programas de inmunización, mejorar las coberturas vacunales, reducir costos y permitir la armonización de los calendarios vacunales en aquellos países con características epidemiológicas y estructurales similares⁵⁰.

D. Necesidades de investigación en vacunas del futuro

Las perspectivas futuras comentadas en el apartado anterior deben estar encaminadas a alcanzar una serie de objetivos que subsanen las deficiencias más importantes que se presentan en el campo de las vacunas pediátricas⁵¹. Las principales necesidades de investigación son para vacunas de tipo pediátrico ya que con ellas se podrán desarrollar las materias primas para vacunas para adultos.

Finalmente, hay que hacer mención al desarrollo de nuevas vacunas contra enfermedades de elevada morbimortalidad en pediatría y contra las que actualmente no existen medidas preventivas ni terapéuticas eficaces⁵.

V. CONCLUSIONES

El conocimiento sobre vacunas ha tenido una formidable evolución en la historia reciente de la humanidad, que le ha permitido evitar –o controlar– males que no solo eran fatales sino catastróficos.

Esta revisión permite identificar tres momentos. El primero, hasta inicios del siglo XX, centrado en descubrir y entender los principios asociados a la vacunación; aunque es un periodo no muy vistoso, muy lleno de errores, es valioso porque genera el conocimiento base para su gran desarrollo posterior. El segundo, en general, el siglo XX, con una primera parte muy enfocada en el desarrollo de soluciones para diferentes enfermedades, y otra centrada en un gran esfuerzo de la humanidad para su uso masivo para el control y la erradicación de enfermedades. El tercero, el *futuro* –en el que ya la comunidad científica está

inmersa—, en el cual, sin abandonar la investigación dirigida evitar o controlar *males modernos*, se enfoca en la búsqueda de nuevas estrategias de formulación —con énfasis en su lenta liberación en el organismo y en el aumento de su potencia inmunológica—, las nuevas formas de aplicación — en particular, vía mucosas— y las nuevas formas de producción. Se espera con ello aumentar la cobertura, gracias a menores costos, a mayores facilidades en el transporte y la aplicación, y a la menor dependencia de personal médico para su aplicación, entre otros factores.

VI. REFERENCIAS

- Bosch FX et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87(11):796-802.
- Cheung TC et al. Unconventional ligand activation of herpesvirus entry mediator signals cell survival. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009; 106(38): 6244-6249.
- Croft M. The evolving crosstalk between co-stimulatory and co-inhibitory receptors: HVEM-BTLA. *Trends Immunol.* 2004; 26(6): 292-294.
- Diniz MO et al. Immune responses and therapeutic antitumor effects of an experimental DNA vaccine encoding human papillomavirus type 16 oncoproteins genetically fused to herpesvirus glycoprotein D. *Clin. Vac. Immunol.* 2010; 17(10): 1576-1583.
- Dyson N. The regulation of E2F by pRB-family proteins. *Genes Dev.* 1998; 12(15), 2245-2262.
- Lasaro MO et al. Anti-tumor DNA vaccines based on the expression of human papillomavirus-16 E6/E7 oncoproteins genetically fused with the glycoprotein D from human herpes virus-1. *Microb. Infection.* 2005; 7(15): 1541-1550.
- Lasaro MO et al. Targeting of antigen to the herpesvirus entry mediator augments primary adaptive immune responses. *Nat. Med.* 2008; 14(2): 205-212.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology.* 2009; 384(2): 260-265.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(18): 511-515.
- Lemaire DC, Barbosa T, Rihet P. Coping with genetic diversity: The contribution of pathogen and human genomics to modern vaccinology. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45(5): 376-385, doi: 10.1590/S0100-879X2011007500142.
- Moore SE, Jalil F, Ashraf R, Szu SC, Prentice AM, Hanson LA. Birth weight predicts response to vaccination in adults born in an urban slum in Lahore, Pakistan. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(2): 453-459.
- Castellino F, Galli G, Del Giudice G, Rappuoli R. Generating memory with vaccination. *Eur J Immunol.* 2009; 39(8): 2100-2105, doi: 10.1002/eji.200939550.
- Ada G. Combination vaccines: Present practices and future possibilities. *Biologicals.* 1994; 22(4): 329-331.
- Cirillo JD, Stover CK, Bloom BR et al. Bacterial vaccine vectors and bacillus Calmette-Guérin. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(4):1001-1009.
- Ellis RW, Douglas RG. New vaccine technologies. *JAMA.* 1994; 271(12): 929-931.
- Mason HS, Arntzen CJ. Transgenic plants as vaccines production systems. *Trends Biotech.* 1995; 13(9):388-392.
- Rabinovich NR, McInnes P, Klein DL, Hall BF. Vaccine technologies: view to the future. *Science.* 1994; 265(5177):1401-1404.
- Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H et al. A randomized comparison of three bivalent *Streptococcus pneumoniae* glycoprotein conjugate vaccines in young children: effect of polysaccharide size and linkage characteristics. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13(5):368-372.
- Morley SL, Pollard AJ. Vaccine prevention of meningococcal disease, coming soon? *Vaccine.* 2002; 20(5-6):666-687.
- Poirriez J. Some questions to be raised about the hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2002; 20(13-14):1696-1698.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. *Pediatrics* 2000; 105(1):136-141.
- Halperin SA, Smith B, Russell M et al. Adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(4):276-283.
- Johnson A. Molecular adjuvants and immunomodulators: new approaches to immunization. *Clin Microbiol Rev.* 1994; 7(3):277-289.
- Taylor BS, Sobieszczek ME, McCutchan FE, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1590-1602.
- Osmanov S, Pattou C, Walker N, Schwardlander B, Esparza J. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 29(2):184-190.
- Carr JK, Avila M, Gomez Carrillo M, et al. Diverse BF recombinants have spread widely since the introduction of HIV-1 into South America. *Aids.* 2001; 15(15): F41-47.
- Castro E, Echeverría G, Deibis L, et al. Molecular epidemiology of HIV-1 in Venezuela: high prevalence of HIV-1 subtype B and identification of a B/F recombinant infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32(3): 338-344.
- Holguin A, de Mulder M, Yebra G, Lopez M, Soriano V. Increase of non-B subtypes and recombinants among newly diagnosed HIV-1 native Spaniards and immigrants in Spain. *Curr HIV Res.* 2008; 6(4): 327-334.
- Letvin NL, Mascola JR, Sun Y, et al. Preserved CD4+ central memory T cells and survival in vaccinated SIV challenged monkeys. *Science.* 2006; 312(5779): 1530-1533.
- Ugen KE, Nyland SB, Boyer JD, Vidal C, Lera L, Rasheid S, et al. DNA vaccination with HIV-1 expressing constructs elicits immune responses in humans. *Vaccine.* 1998; 16(19):1818-1821
- Lew AM, Brady BJ, Boyle BJ. Site-directed immune responses in DNA vaccines encoding ligand-antigen fusions. *Vaccine.* 2000; 18(16):1681-1685.
- Selby M, Goldbeck C, Pertile T, Walsh R, Ulmer J. Enhancement of DNA vaccine potency by electroporation in vivo. *J Biotechnol.* 2000; 83(1-2):147-152.
- Leitner WW, Ying H, Restifo NP. DNA and RNA-based vaccines: principles, progress and prospects. *Vaccine.* 1999; 18(9-10):765-777.
- Singh M, Briones M, Ott G, O'Hagan D. Cationic microparticles: A potent delivery system for DNA vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(2):811-816.
- Gramzinski RA, Millan CLB, Obaldia N, Hoffman SL, Davis HL. Immune response to a hepatitis B DNA vaccine in aotus monkeys: A comparison of vaccine formulation, route, and method of administration. *Mol Med.* 1998; 4(2):109-118.
- Ledwith BJ, Manam S, Troilo PJ, Barnum AB, Pauley CJ, Griffiths TG, et al. Plasmid DNA vaccines: assays for integration into host genomic DNA. *Dev Biol Stand.* 2000; 104:33-43.
- Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Ottesen E, Ehrlich SS, Sachs JD. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. *PLoS Med.* 2006; 3(5): e102, doi: 10.1371/journal.pmed.0030102.
- Brisson M, Edmunds WJ. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Med Decis Making.* 2003; 23(1): 76-82, doi: 10.1177/0272989X02239651.
- Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5(3): 336-345, doi: 10.3201/eid0503.990304.
- Bracci, L.; Canini, I.; Puzelli, S.; Sestili, P.; Venditti, M.; Spada, M.; Puzelli, S.; Donatelli, I.; Belardelli, F.; Proietti, E. Type I IFN as a vaccine adjuvant for both systemic and mucosal vaccination against influenza virus in mice and affects antigen capture at mucosal level. *Vaccine.* 2005; 23(23): 2994-3004.
- Chen, Y.L.; Wang, S.N.; Yang, W.J.; Chen, Y.J.; Lin, H.H.; Shiuan, D.. Expression and immunogenicity of *Mycoplasma hypopneumoniae* heat shock protein antigen P42 by DNA vaccination. *Infect. Immun.* 2003; 71(3): 1155-1160.

42. Kowalczyk DW, Ertl HCJ. Immune responses to DNA vaccines. *Cell. Mol. Life Sci.* 1999; 55(5), 751-770.
43. Montesino, C.M.; Andrews, E.; Rivers, R.; González-Smith, A.; Moraga-Cid, G.; Folch, H.; Céspedes, S.; Oñate, A.A. . Intraspineal delivery of a DNA vaccine coding for superoxide dismutase (sod) of *Brucella abortus* induces SOD-specific CD4+ and CD8+ T cells. 2004. *Infect. Immun.* 72(4), 2081-2087.
44. Penn CW, Nagy LK. Isolation of protective non-toxic capsules antigen from *Pasteurella multocida* types B and E. *Res. Vet. Sci.* 1976; 20(1): 90-96.
45. Singh M, Briones M, Ott G, O'Hagan D. Cationic microparticles: A potent delivery system for DNA vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(2):811-816.
46. Baras B, Benoit MA, Dupre L, Poulain-Godefroy O, Schacht AM, Capron A, et al. Single-dose mucosal immunization with biodegradable microparticles containing a *Schistosoma mansoni* antigen. *Infect Immun.* 1999; 67(5):2643-2648.
47. Leitner WW, Ying H, Restifo NP. DNA and RNA-based vaccines: principles, progress and prospects. *Vaccine.* 1999; 18(9-10):765-777
48. CDC. Achievements in Public Health, 1900–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:243-248.
49. Edwards KM, Decker MD. Combination vaccines: hopes and challenges. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13(5):345-347.
50. Shroff KE, Smith LR, Baine Y, Higgins TJ. Potential for plasmid DNAs as vaccines for the new millennium. *Pharm Sci Technol Today.* 1999;2(5):205-212.
51. Babiuk LA, Pontarollo R, Babiuk S, Loehr B, van Drunen Littel-van den Hurk S. Induction of immune responses by DNA vaccines in large animals. *Vaccine.* 2003;21(7-8):649-658.
52. Waine GJ, McManus DP. Nucleic acids: vaccines of the future. *Parasitol Today* 1995;11(3):113-116.

CURRÍCULOS

Yamiled Jiménez y *Jonathan Rendón* son estudiantes del programa de Química de la Facultad de Ciencias Básicas de la Universidad Santiago de Cali. El presente artículo se preparó durante el curso de Microbiología, con la orientación de Luz Dary Caicedo.