



INMUNIZACIONES

Dra Morella Bouchard

IDIC-ULA

Edward Jenner → vacunación con virus de la viruela en 1796





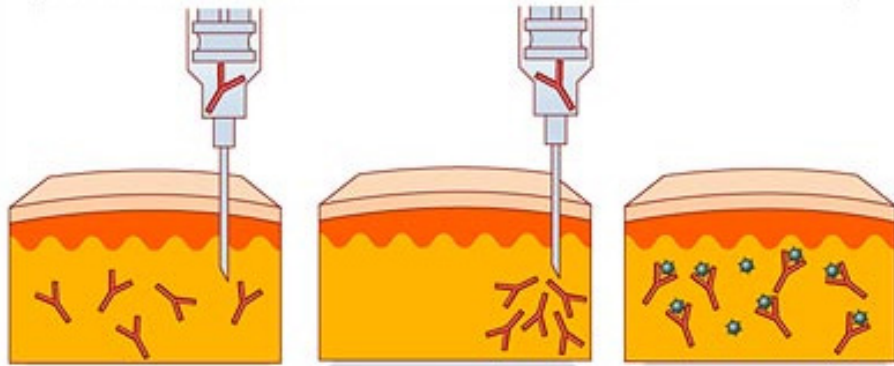
OBJETIVO DE LA INMUNIZACIÓN

- En un individuo es la **prevención** de la enfermedad
- En una población es la **erradicación** de la enfermedad

TIPOS DE INMUNIZACIÓN

■ Inmunización Pasiva

INMUNIZACIÓN PASIVA



- Proporciona protección transitoria
- No activa el Sistema Inmunológico
- No genera memoria

- Proporciona inmunidad protectora y memoria inmunológica

■ Inmunización Activa



INMUNIDAD ACTIVA O PASIVA

- Inmunidad Pasiva

Acs maternos naturales

Inmunoglobulinas

Antitoxina

Ac monoclonal humanizado

- Inmunidad Activa

Infección Natural

Vacunas

Toxoide





INDICACIONES PARA EL USO DE INMUNIZACIÓN PASIVA

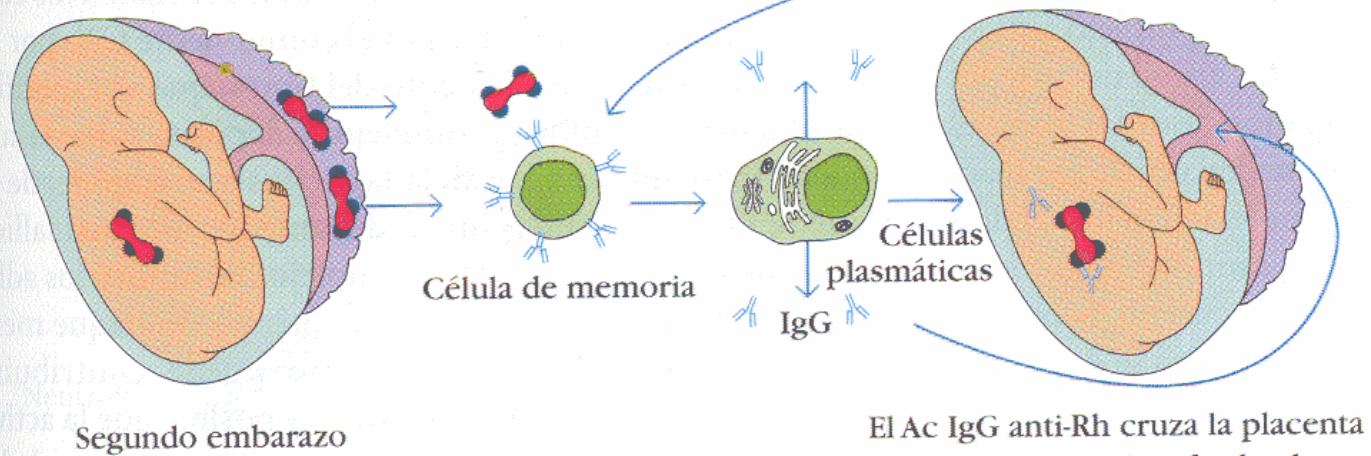
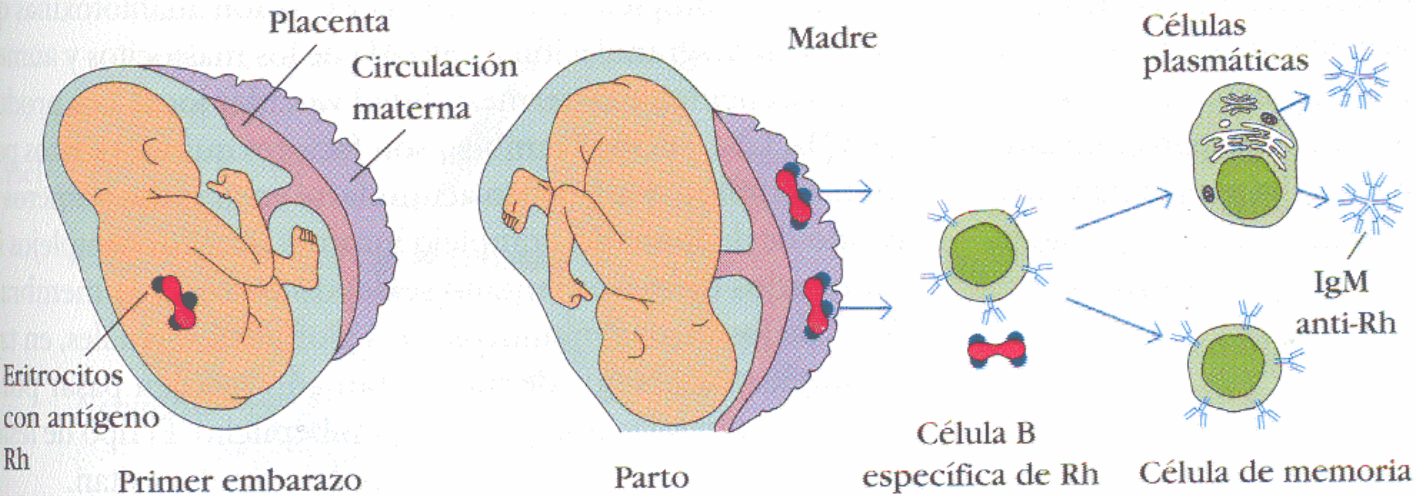
- Deficiencia en la síntesis de anticuerpos por defectos en las células B congénitos o adquiridos
- Exposición a una enfermedad que puede complicarse (ej: individuo con leucemia expuesto a varicela o sarampión)
- Presencia de una enfermedad donde el anticuerpo puede mejorar o ayudar a suprimir los efectos de la toxina (ej: tétano, difteria, botulismo)



AGENTES UTILIZADOS EN LA INMUNIZACIÓN PASIVA

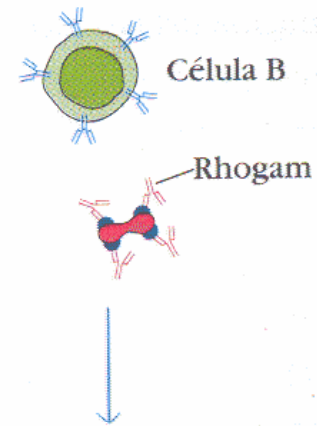
Enfermedad	Agente
Botulismo	Antitoxina equina
Difteria	Antitoxina diftérica equina
Eritroblastosis fetal	Inmunoglobulina Rho (D)
Hepatitis A y B	Gammaglobulina Humana
Hipogammaglobulinemia	Gammaglobulina Humana
Mordedura de serpiente	Antiveneno equino
Picadura de araña viuda negra	Antiveneno de viuda negra equino
Rabia	Gammaglobulina Humana Antirrábica
Sarampión	Gammaglobulina Humana
Tétano	Inmunoglobulina antitetánica

DESARROLLO DE ERITROBLASTOSIS FETAL (SIN RHOGAM)



PREVENCIÓN (CON RHOGAM)

Madre (tratada con Rhogam)



Previene la activación de las células B y la formación de células de memoria

Inmunización Pasiva con Ig Rho



AGENTES UTILIZADOS EN LA INMUNIZACIÓN PASIVA

Enfermedad	Agente
Botulismo	Antitoxina equina
Difteria	Antitoxina diftérica equina
Eritroblastosis fetal	Inmunoglobulina Rho (D)
Hepatitis A y B	Gammaglobulina Humana
Hipogammaglobulinemia	Gammaglobulina Humana
Mordedura de serpiente	Antiveneno equino
Picadura de araña viuda negra	Antiveneno de viuda negra equino
Rabia	Gammaglobulina Humana Antirrábica
Sarampión	Gammaglobulina Humana
Tétano	Inmunoglobulina antitetánica



RIESGOS DE LA INMUNIZACIÓN PASIVA

- Reacciones anafilácticas

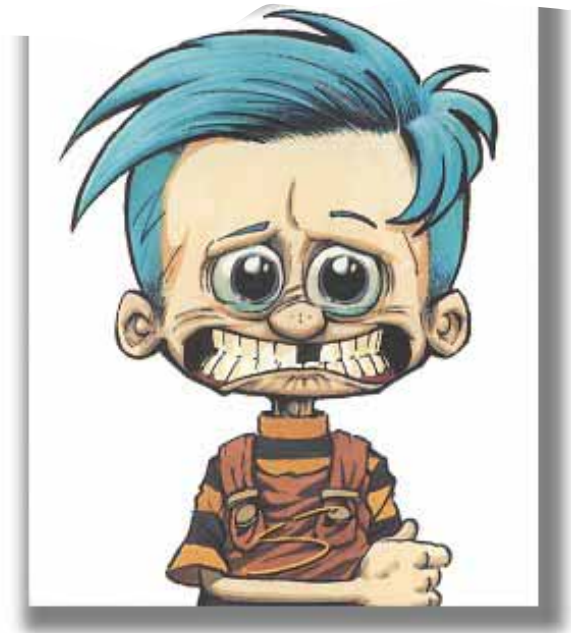
Ig E específica contra el anticuerpo pasivo

- Enfermedad del suero

IgG y/o IgM específica contra el anticuerpo extraño, forma complejos inmunes que activan complemento y se depositan en los tejidos

INMUNIZACIÓN ACTIVA

- VACUNAS

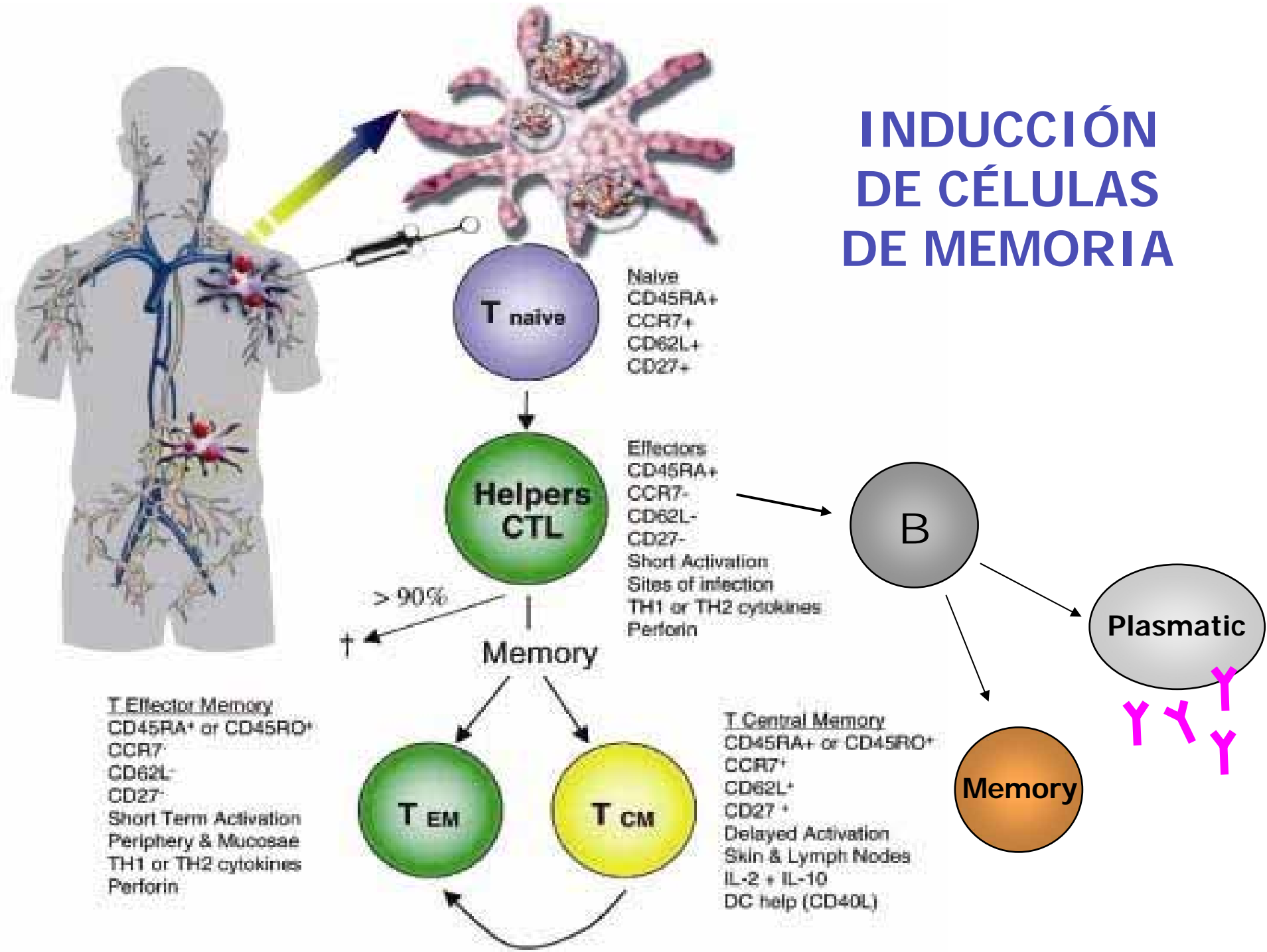




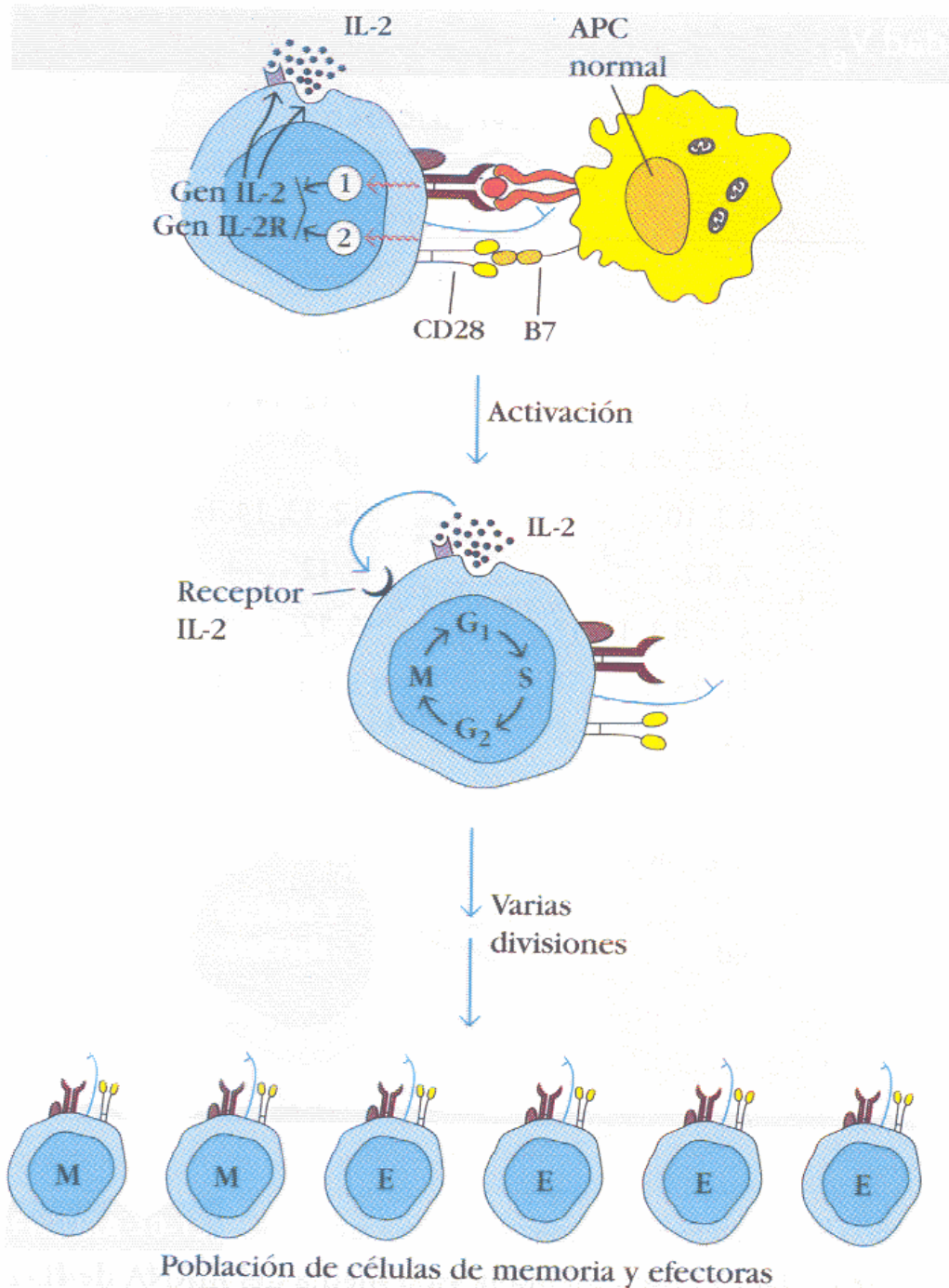
CARACTERÍSTICAS DE UNA VACUNA EFECTIVA

- Segura
- Proporcionar Protección
- Inducir memoria inmunológica a largo plazo
- Inducir Ac neutralizantes
- Inducir células T protectoras
- Consideraciones prácticas
 - Bajo costo por dosis
 - Estabilidad biológica
 - Fácil administración
 - Pocos efectos secundarios

INDUCCIÓN DE CÉLULAS DE MEMORIA

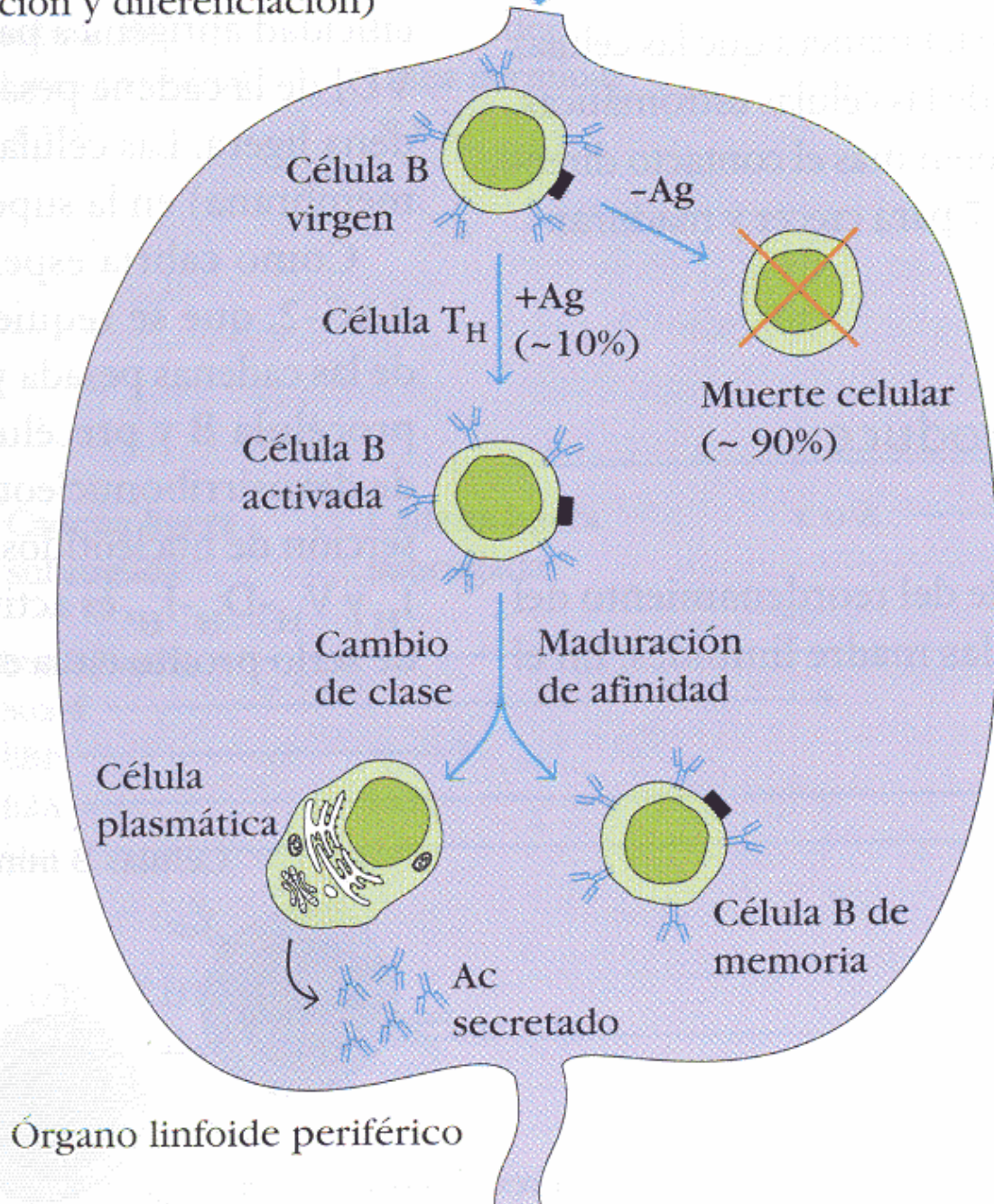


CÉLULAS T DE MEMORIA

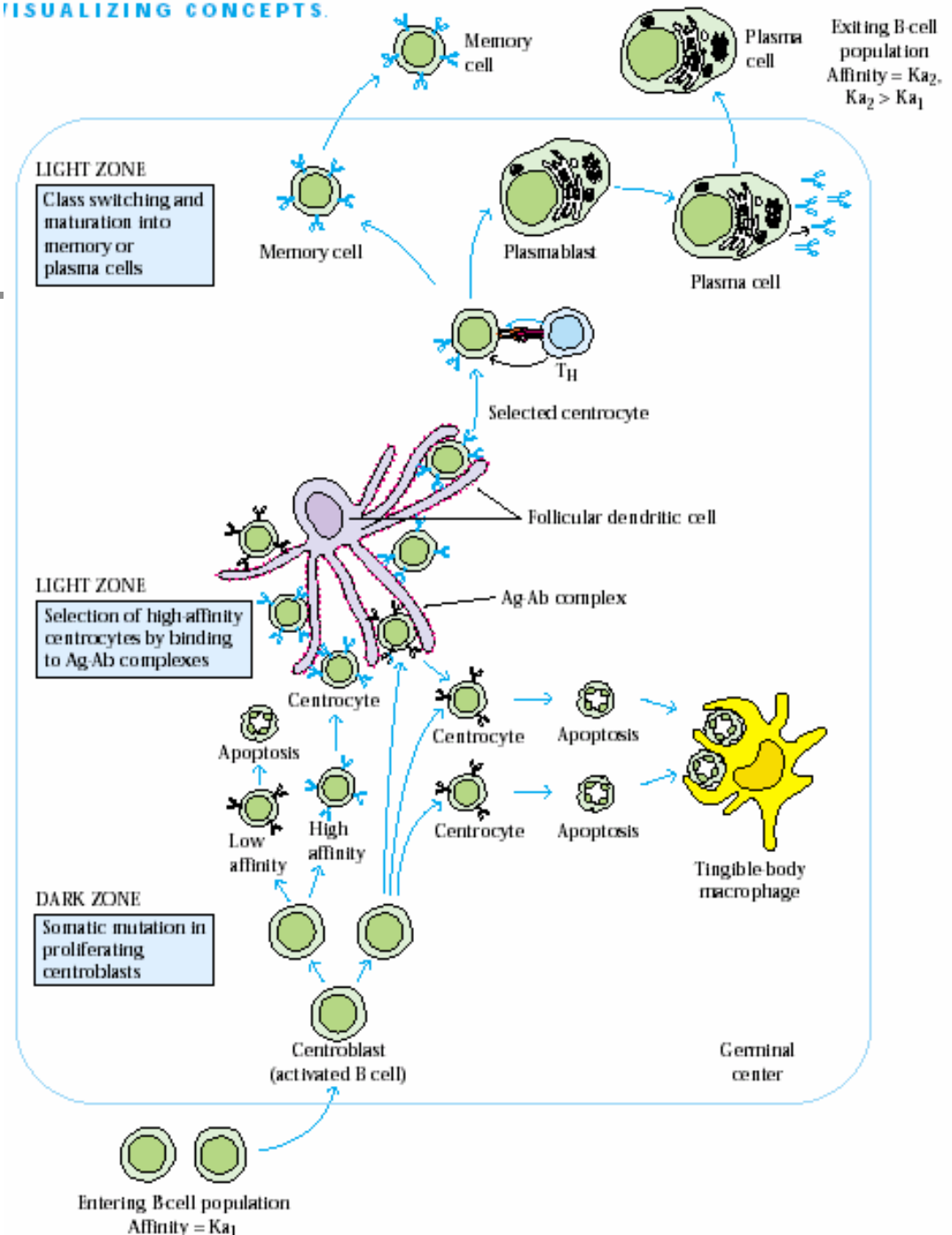


FASE DEPENDIENTE DE ANTÍGENO
(activación y diferenciación)

**CÉLULAS B
DE
MEMORIA**

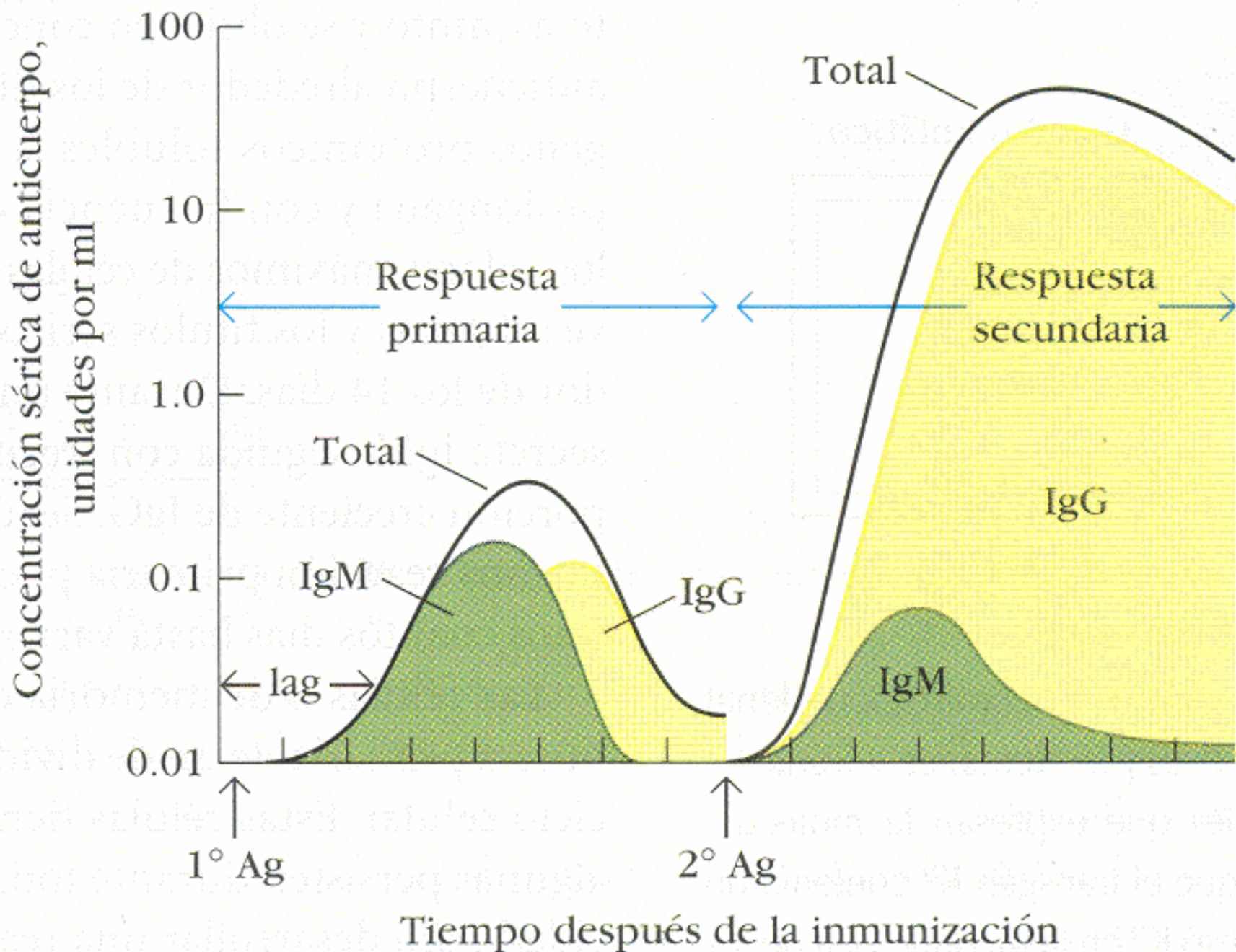


VISUALIZING CONCEPTS.



CÉLULAS B
DE
MEMORIA
Papel de las
Células
Dendríticas
Foliculares





FACTORES EN LA INMUNIZACIÓN

- Tipo de antígeno
- Vía
- Tiempo
- Adyuvantes



TIPOS DE VACUNAS

Enfermedad o Patógeno	Tipo de Vacuna	Enfermedad o Patógeno	Tipo de Vacuna
Organismos Enteros		Macromoléculas Purificadas	
<i>Bacterias</i>		<i>Toxoides</i>	
Anthrax	Inactivado	Difteria	Exotoxina inactivada
Cólera	Inactivado	Tétano	Exotoxina inactivada
Pertussis	Inactivado		
Tuberculosis	Vivo atenuado BCG	<i>Polisacárido capsular</i>	
Tifoidea	Vivo atenuado	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Polisacárido+ proteína acarreadora
<i>Virus</i>		<i>Neisseria meningitidis</i>	Polisacárido
Fiebre Amarilla	Vivo atenuado	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23 polisacáridos capsulares distintos
Hepatitis A	Inactivado	<i>Antígeno de Superficie</i>	
Influenza	Inactivado	Hepatitis B	Antígeno de superficie recombinante (HbsAg)
Sarampión	Vivo atenuado		
Parotiditis	Vivo atenuado		
Polio (Sabin)	Vivo atenuado		
Polio (Salk)	Inactivado		
Rabia	Inactivado		
Rotavirus	Vivo atenuado		
Rubeola	Vivo atenuado		
Varicela	Vivo atenuado		

Comparación entre Vacuna atenuada (vivo) e inactivada (muertos)

Características	Vacuna Atenuada	Vacuna Inactivada
Producción	Selección de organismos avirulentos por cultivo bajo condiciones adversas o crecimiento en huésped no natural	Patógenos virulentos inactivados por químicos o irradiación con rayos X
Requerimiento de refuerzo	Generalmente una dosis	Requiere múltiples dosis
Estabilidad relativa	Menos estable	Más estable (ventajoso donde la refrigeración es limitada)
Tipo de inmunidad inducida	Inmunidad humoral y mediada por células	Principalmente inmunidad humoral
Tendencia a la reversión	Puede revertir a la forma virulenta	No puede revertir a la forma virulenta

TIPOS DE VACUNAS

Enfermedad o Patógeno	Tipo de Vacuna	Enfermedad o Patógeno	Tipo de Vacuna
Organismos Enteros		Macromoléculas Purificadas	
<i>Bacterias</i>		<i>Toxoides</i>	
Anthrax	Inactivado	Difteria	Exotoxina inactivada
Cólera	Inactivado	Tétano	Exotoxina inactivada
Pertussis	Inactivado		
Tuberculosis	Vivo atenuado BCG	<i>Polisacárido capsular</i>	
Tifoidea	Vivo atenuado	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Polisacárido+ proteína acarreadora
<i>Virus</i>		<i>Neisseria meningitidis</i>	Polisacárido
Fiebre Amarilla	Vivo atenuado	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23 polisacáridos capsulares distintos
Hepatitis A	Inactivado	<i>Antígeno de Superficie</i>	
Influenza	Inactivado	Hepatitis B	Antígeno de superficie recombinante (HbsAg)
Sarampión	Vivo atenuado		
Parotiditis	Vivo atenuado		
Polio (Sabin)	Vivo atenuado		
Polio (Salk)	Inactivado		
Rabia	Inactivado		
Rotavirus	Vivo atenuado		
Rubeola	Vivo atenuado		
Varicela	Vivo atenuado		



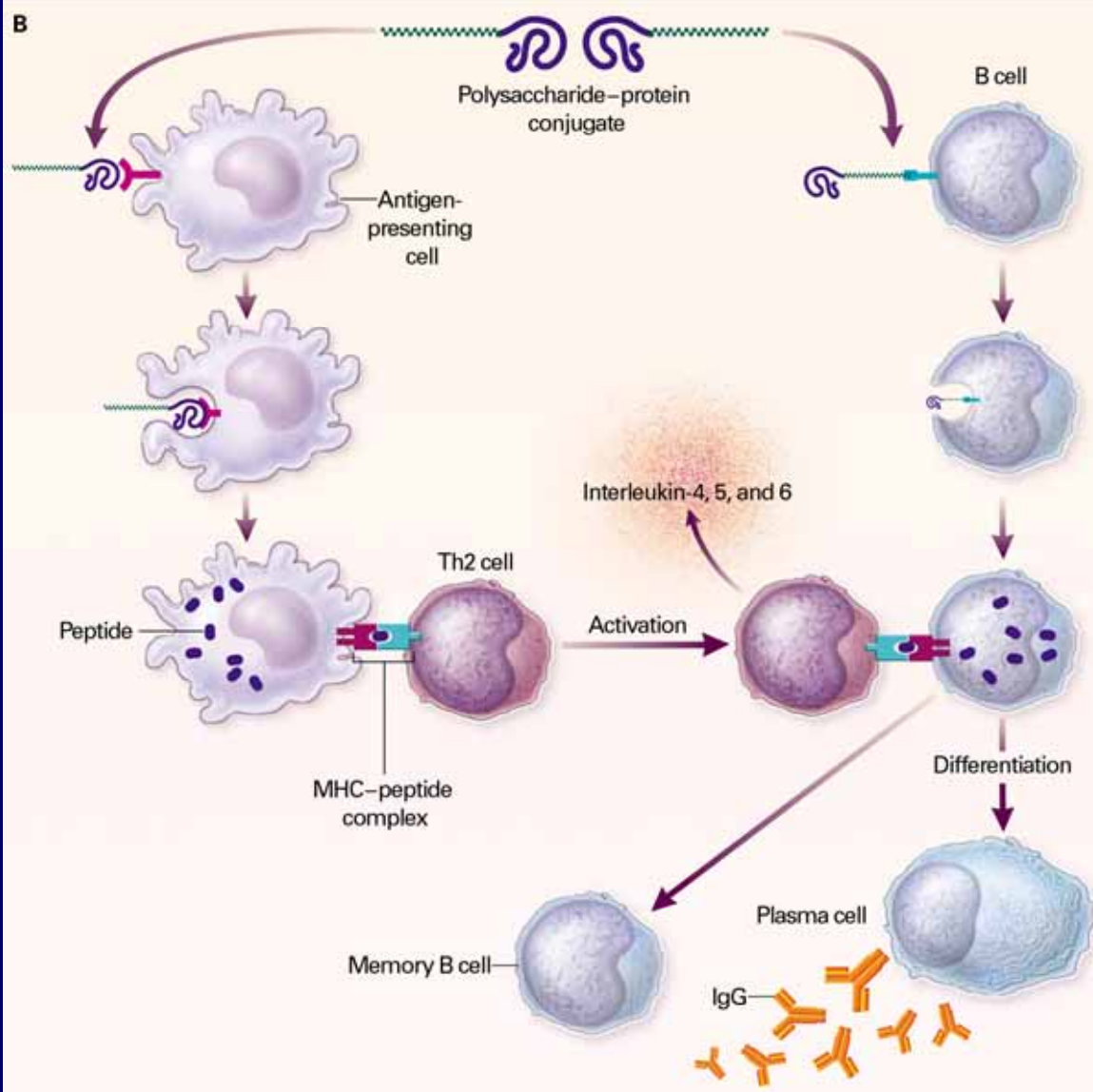
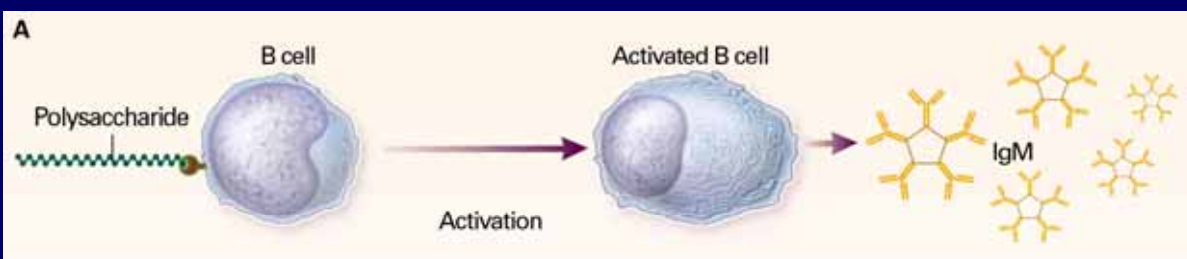
VACUNAS TOXOIDES

- La purificación de exotoxinas bacterianas e inactivación con formaldehído forman el **toxóide**
- Induce anticuerpos antitoxóide capaces de unirse a la toxina y neutralizar sus efectos
- Contra Difteria y Tétanos



VACUNAS DE POLISACÁRIDOS

- Induce la formación de anticuerpos opsonizantes
- Activa a las cél B en una forma timoindependiente, con producción de IgM y poco cambio de clase, sin maduración por afinidad, ni memoria
- Limitación: Incapacidad de activar a las Th
- Contra *S pneumoniae* y *N meningitidis*
- *H influenzae* tipo b → polisacárido conjugado a una proteína transportadora, activa a las Th, cambio de clase de IgM a IgG, induce cél B de memoria pero no cél T de memoria



VACUNAS DE POLISACÁRIDOS



VACUNAS DE ANTÍGENOS RECOMBINANTES

- Genes que codifican proteínas inmunogénicas pueden ser clonados en bacterias, levaduras o células de mamíferos y los Ags expresados usados para el desarrollo de vacunas

VACUNAS DE ANTÍGENOS RECOMBINANTES: VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B

Clonación del gen para el Ag de superficie del VHB
(Ags VHB) en células de levadura



Células de levadura crecen en cultivos y el Ags VHB
se acumula intracelularmente



La célula es fraccionada por alta presión, liberando el
Ags VHB recombinante



Purificación del Ags VHB recombinante

- Induce la producción de anticuerpos protectores

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- Parenteral

Intramuscular

Intradérmica

Subcutánea



- Intranasal

- Oral





TIEMPO

- La historia natural de la enfermedad determina la edad a la cual se debe aplicar la vacuna
- Intervalo entre dosis y refuerzo depende de los resultados de las investigaciones de vacuna
- Persistencia de Ac maternos determina la edad de la inmunización contra el sarampión, parotiditis, rubeola



Además de los inmunógenos las vacunas contienen:

Preservativos Previene la contaminación bacteriana o fúngica	Timerosal Fenol, Fenoxietanol
Adyuvantes Incrementan la respuesta inmune Ag específica	Sales de aluminio
Aditivos Estabilizan los virus vivos atenuados	Gelatina Albúmina humana
Residuos Usadas durante el proceso de manufactura	Formaldehído Antibióticos Proteínas del huevo Proteínas de levaduras



ADYUVANTES

- Adyuvante del latín *adjuvare* → que ayuda
- Potencian la respuesta inmune contra un Ag
- Pueden ser: sales de aluminio, citoquinas, aceites, bacterias muertas por calor
- EFECTOS de las sales de aluminio:
 - Enlentecen la liberación del Ag
 - Incrementan la ingestión del Ag por las APC
 - Inducen la producción de citoquinas y complemento
- Reacciones adversas: eritema, nódulos subcutáneos, hipersensibilidad por contacto e inflamación granulomatosa



REACCIONES ADVERSAS DE LAS VACUNAS

	TEMPRANAS	TARDIAS
LOCALES	Eritema, edema, dolor en el sitio de inyección	Ulceración, cicatriz
GENERALES	Fiebre, llanto prolongado, síncope, convulsiones, hipotonía, anafilaxia	Encefalitis, encefalopatía, daño cerebral



REACCIONES ADVERSAS DE LAS VACUNAS

- **Reacciones de hipersensibilidad tipo I**
Aparece a los 30 min de aplicada la inyección
Producida por la presencia de IgE específica
Reacciones tipo urticaria, anafilaxia
- **Reacciones de hipersensibilidad tipo III**
Aparece entre las 6 y 24 horas
Producida por depósito de complejos inmunes
- **Reacciones de hipersensibilidad tipo IV**
Aparece 24 a 48 horas de aplicada la inyección
Producida por linf T sensibilizados contra el Ag vacunal
Infiltrado de neutrófilos, macrófagos y linfocitos



REACCIONES ADVERSAS DE LAS VACUNAS

- ✘ Sarampión: fiebre alta, erupción, encefalopatía desmielinizante (1:1 millón)
- ✘ Rubéola: artralgias, artritis
- ✘ Influenza: Síndrome Guillain-Barré (1:1 millón)

REACCIONES ADVERSAS DE LAS VACUNAS

✘ DPT:

- Componente *pertussis* de bacterias completas muertas responsable de la mayoría de las reacciones locales y sistémicas, inducción de daño cerebral??
- Vacunas acelulares (DPTa) ➤ menos reacciones adversas

✘ Poliovirus oral (Sabin):

- Los virus se replican en el intestino y se excretan en las heces
- Se puede ver reversión parcial o total de la atenuación de los virus
- Poliomielitis paralítica en vacunados o contacto estrecho (1:1 millón)



CONTRAINDICACIONES DEL USO DE VACUNAS

- Alergia a algunos de los componentes de la vacuna (anafilaxia)
- Vacunas de organismos vivos contraindicadas en:
Embarazadas

Individuos que reciben corticoesteroides, inmunosupresores, radiación o con defectos congénitos o adquiridos de la inmunidad celular (inmunodeficiencia combinada severa, leucemia, linfomas, enfermedad de Hodgkin e infección por VIH)

ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN RECOMENDADO EN LA INFANCIA, OMS

FIGURE 1. Recommended childhood immunization schedule — United States, 2002

Vaccine	Range of recommended ages				Catch-up vaccination				Preschool assessment			
	Birth	1 mo	2 mos	4 mos	6 mos	12 mos	15 mos	18 mos	24 mos	4–6 yrs	11–12 yrs	13–18 yrs
Hepatitis B ¹	Hep B #1	only if mother HBeAg (+)		Hep B #2		Hep B #3				Hep B series		
Diphtheria, Tetanus, Pertussis ⁴			DTaP	DTaP	DTaP		DTaP			DTaP	Td	
<i>Haemophilus influenzae</i> Type b ⁷			Hib	Hib	Hib	Hib						
Inactivated Polio ^{2*}			IPV	IPV	IPV					IPV		
Measles, Mumps, Rubella ^{3†}						MMR #1				MMR #2	MMR #2	
Varicella ⁶						Varicella			Varicella			
Pneumococcal ^{5††}			PCV	PCV	PCV	PCV			PCV	PPV		
----- Vaccines below this line are for selected populations												
Hepatitis A ^{2**}									Hepatitis A series			
Influenza ^{†††}					Influenza (yearly)							

**ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN EN PEDIATRÍA.
RECOMENDACIONES PARA VENEZUELA, AÑO 2004
SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA**

EDADES ENFERMEDAD o AGENTE INFECCIOSO	RN	1º mes	2º mes	4º mes	6º mes	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4-6 años	10-12 años	14-18 años
Tuberculosis (1)	BCG											
Polio (2)			VPO o	VPO o	VPO o			VPO o VDI*		VPO o VDI**		
Difteria Tétanos Pertusis (3)			DTP o	DTP o							DT dt	dt ó TT dt o
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (4)			Hib	Hib	Hib		Hib#					
Hepatitis B (5)												
Sarampión Rubeola Parotiditis (6)										SRP		
Varicela (7)								Varicela				
Hepatitis A (8)						Hepatitis A						
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (9)			VCN	VCN	VCN							
Fiebre Amarilla (10)												

Edad y/o Rango de edad para administración de esquema básico

Rango de edad para administración en caso de no haber recibido esquema básico

Edad y/o Rango de edad para administración de refuerzo

En discusión su uso rutinario en niños sanos mayores de 6 meses

Addendum

Los pacientes que no hayan sido inmunizados a la edad recomendada, deberán recibir el esquema en cualquier momento, respetando las indicaciones y contraindicaciones específicas para cada vacuna.

Recommended Adult Immunization Schedule by Vaccine and Age Group

UNITED STATES · OCTOBER 2004–SEPTEMBER 2005

Age group (yrs) ▶	19–49	50–64	≥65
Vaccine ▼			
Tetanus, Diphtheria (Td)*	1 dose booster every 10 years ¹		
Influenza	1 dose annually ²		1 dose annually
Pneumococcal (polysaccharide)	1 dose ^{3,4}		1 dose ^{3,4}
Hepatitis B*	3 doses (0, 1–2, 4–6 months) ⁵		
Hepatitis A*	2 doses (0, 6–12 months) ⁶		
Measles, Mumps, Rubella (MMR)*	1 or 2 doses ⁷		
Varicella*	2 doses (0, 4–8 weeks) ⁸		
Meningococcal (polysaccharide)	1 dose ⁹		

*Covered by the Vaccine Injury Compensation Program.
See Footnotes for Recommended Adult Immunization Schedule on back cover.

For all persons in this group

For persons lacking documentation of vaccination or evidence of disease

For persons at risk (i.e., with medical/exposure indications)



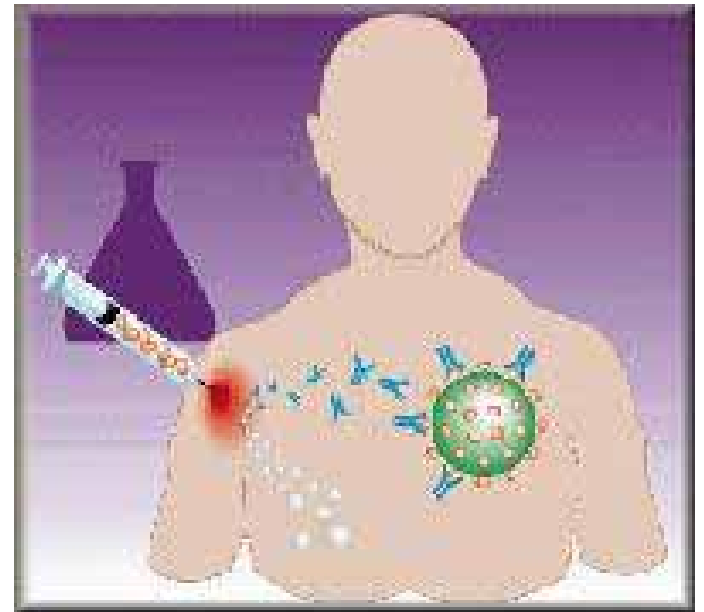
VACUNACIÓN PARA LOS VIAJES AL EXTRANJERO

- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Fiebre tifoidea
- Fiebre amarilla
- Tétanos-Difteria
- Meningococo
- Rabia
- Polio

<http://www.cdc.gov/travel>

NUEVAS ESTRATEGIAS DE VACUNAS

- Administración a través de las mucosas
- VACUNAS TERAPÉUTICAS
- VACUNAS DE VECTORES RECOMBINANTES
- VACUNAS ADN



ADMINISTRACIÓN A TRAVÉS DE LAS MUCOSAS

VENTAJAS

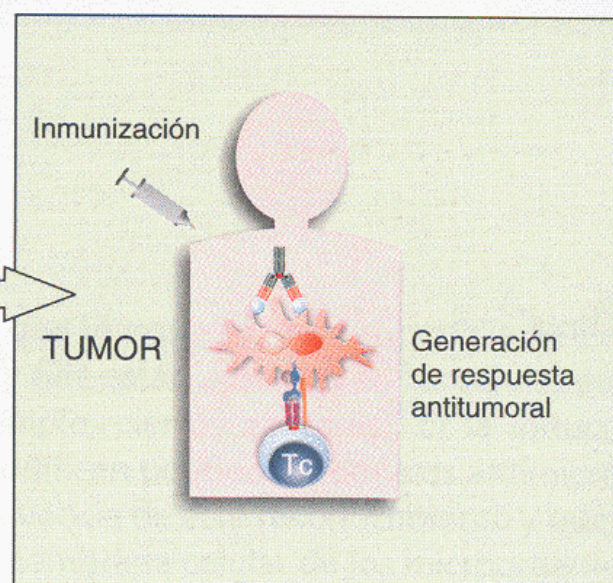
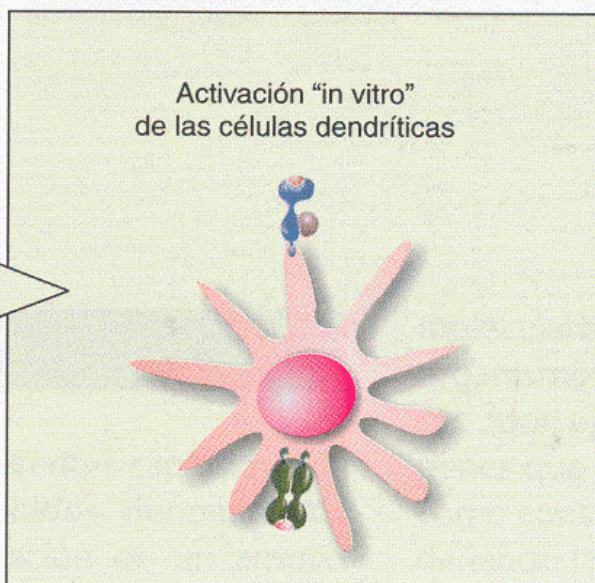
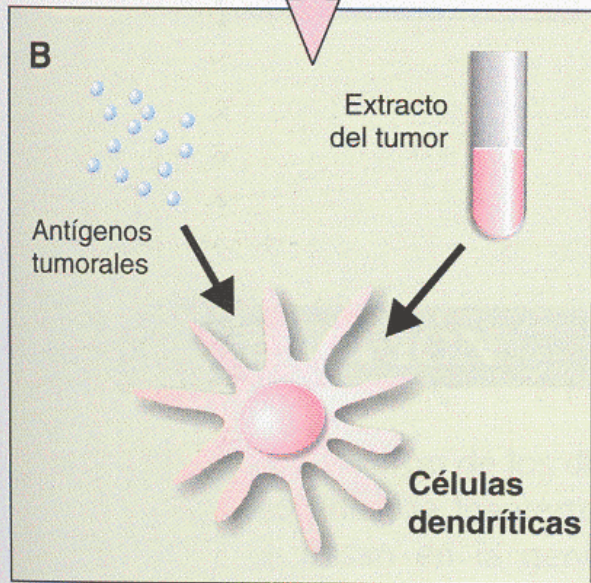
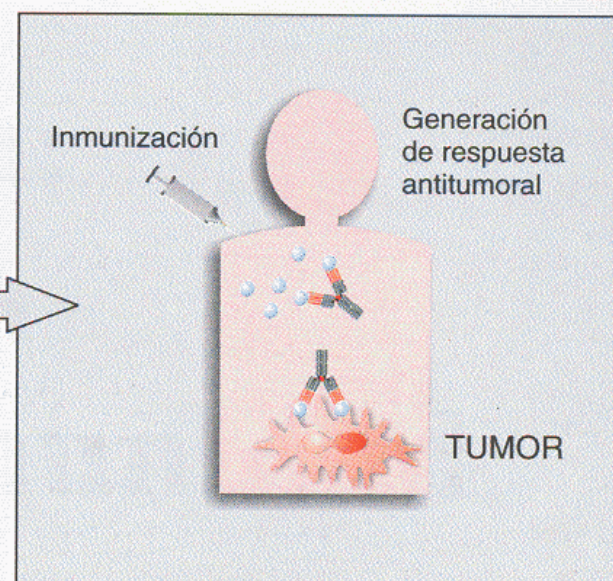
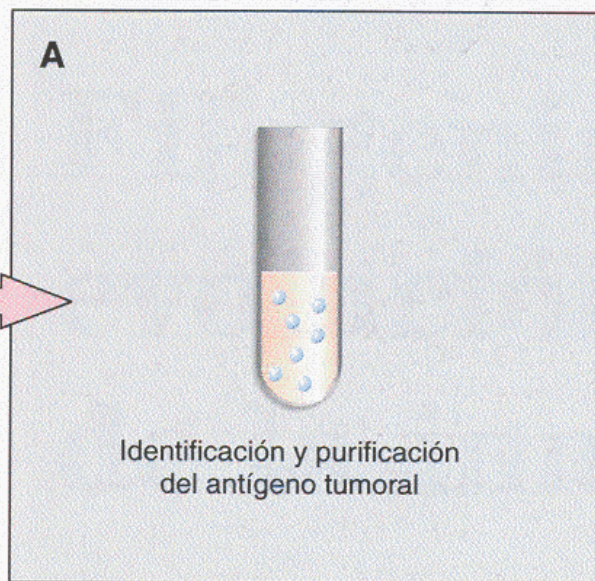
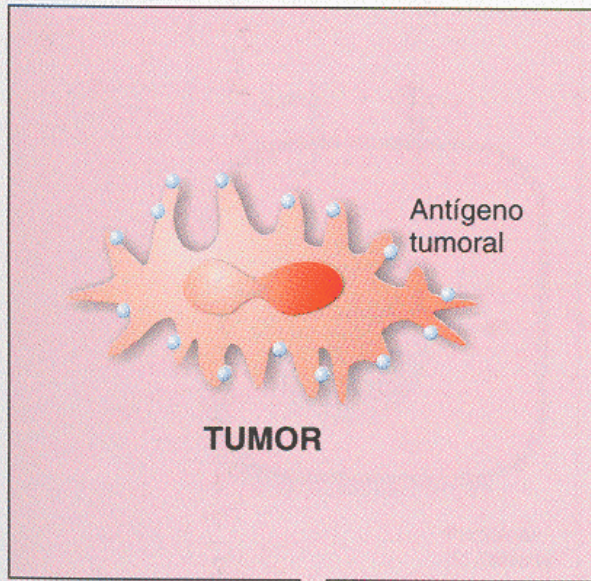
- Mayor comodidad
- Estimulación de RI en las mucosas que no suele estimularse por la aplicación de inyecciones



REQUERIMIENTOS

- Presentación adecuada del fármaco
- Uso de adyuvantes especiales

VACUNAS ANTITUMORALES





VACUNAS DE VECTORES RECOMBINANTES

- Introducción de genes que codifican Ags de patógenos en virus o bacterias atenuadas
- Los organismos atenuados sirven como vectores, se replican y expresan el producto genético del patógeno dentro del huésped
- Vectores de vacunas: virus atenuado de la vacuna contra la viruela (virus de la vacuna), *canarypox*, poliovirus atenuado, adenovirus, cepas atenuadas de salmonela y la cepa BCG del *mycobacterium bovis*



VACUNAS DE VECTORES RECOMBINANTES

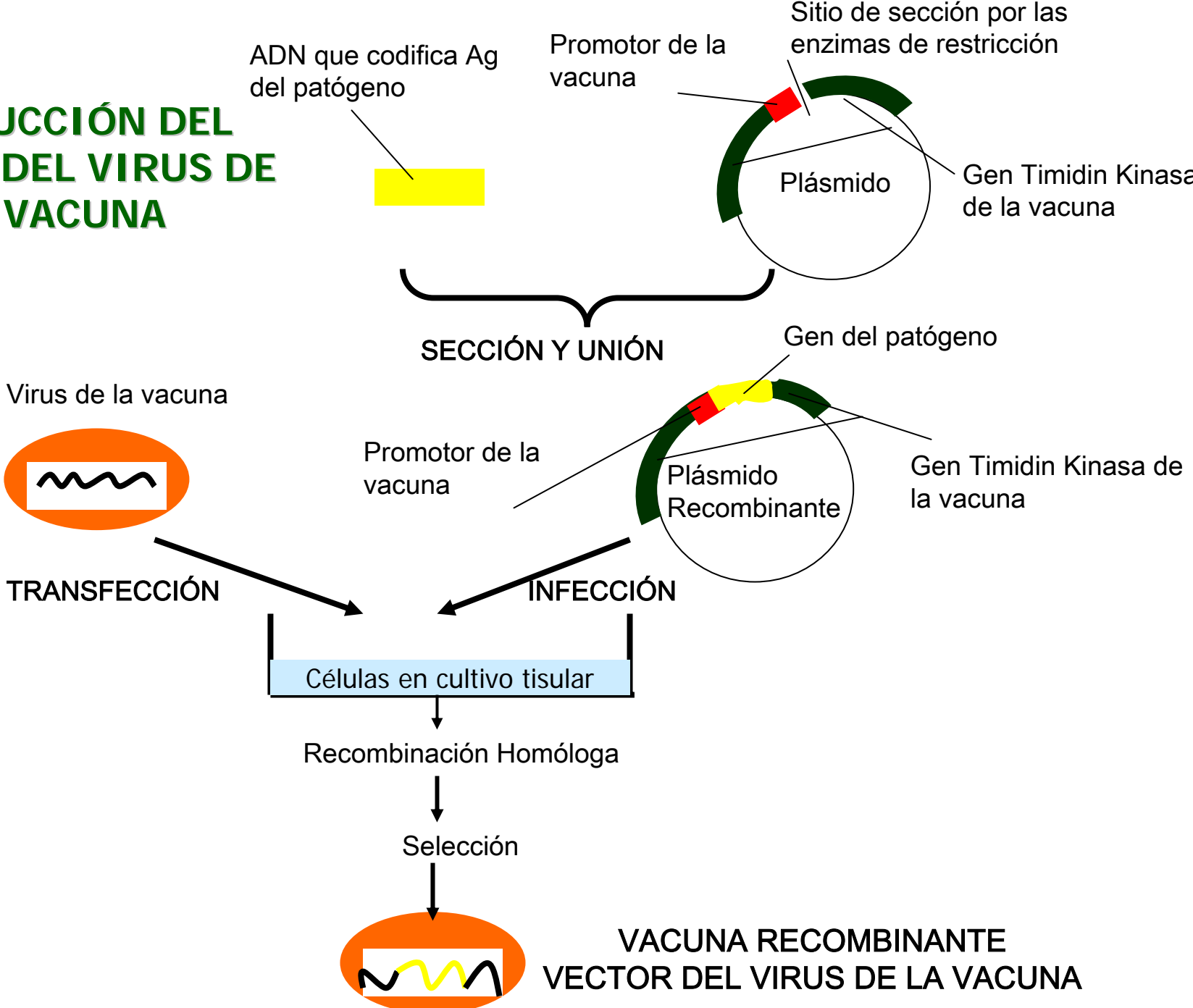
- VENTAJAS:

Inducen respuesta inmunitaria humoral y celular

- DESVENTAJAS

Los vectores virales pueden infectar células del huésped y producir Ags que estimulan respuesta CTL que destruyan éstas células

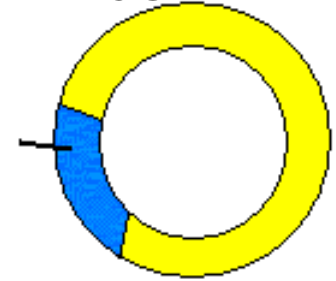
PRODUCCIÓN DEL VECTOR DEL VIRUS DE LA VACUNA



VACUNAS ADN

ADN PLASMÍDICO

ADN que
codifica el Ag



- ADN que codifica proteínas antigénicas del patógeno es insertado en un plásmido
- EL ADN plasmídico es inyectado directamente en el músculo del receptor
- Se genera una respuesta inmune a la proteína antigénica codificada por el ADN plasmídico



VACUNAS ADN

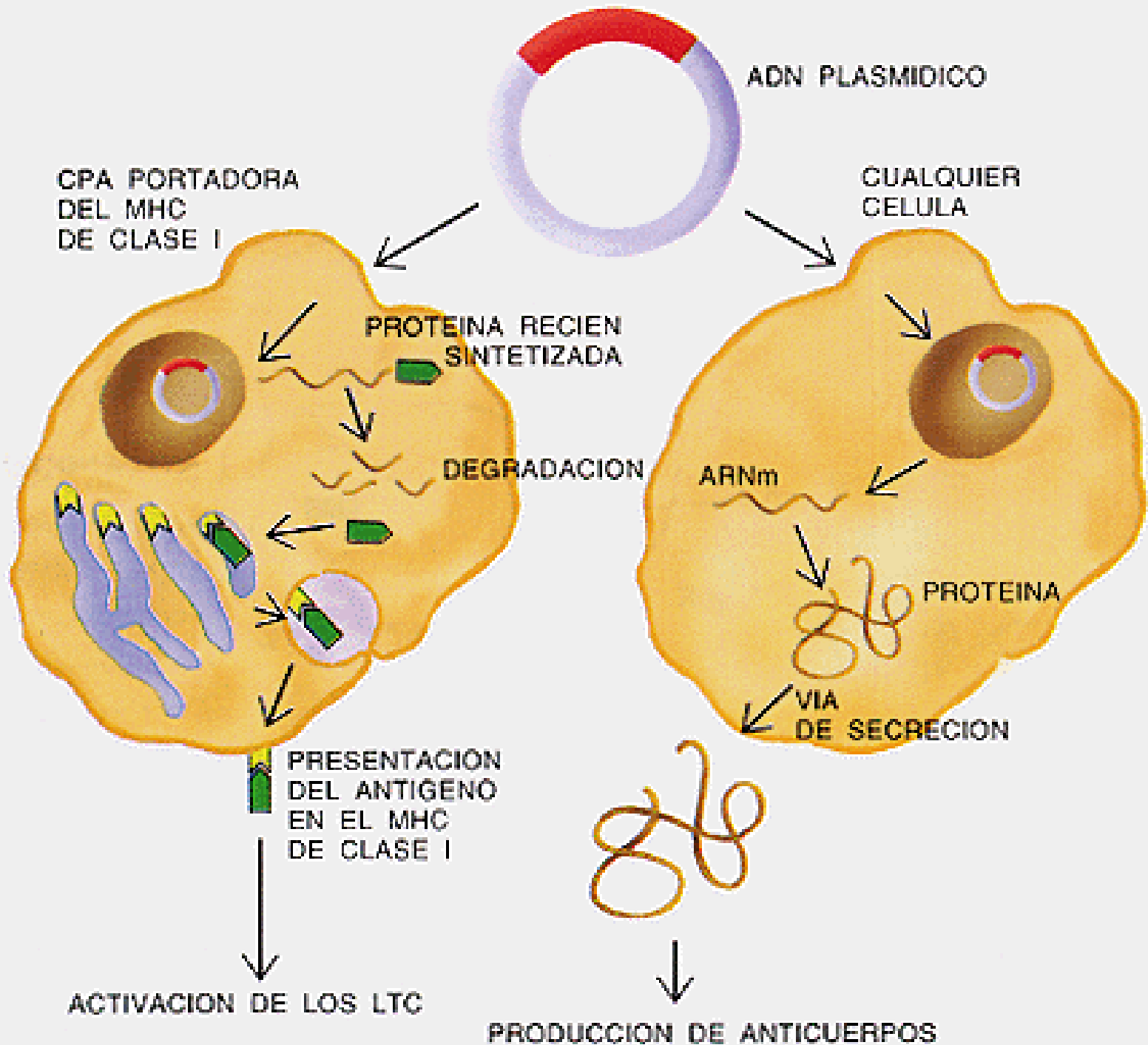
- VENTAJAS:

Inducen respuesta inmunitaria celular y humoral

Los plásmidos bacterianos inducen respuesta inmune innata por poseer nucleótidos CpG (PAMP) que son reconocidos por los macrófagos

No requieren refrigeración

Permite expresar varias proteínas antigénicas del mismo o diferentes patógenos, además de otras proteínas que aumentan la respuesta inmunitaria (citoquinas, coestimuladores)



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Parslow T, Stites D et al. Inmunología Básica y Clínica. 10 ma Edición. Manual Moderno. 2002
- Goldsby R et al. Kuby Inmunología. Mc Graw Hill. 2004