



INMUNIZACIONES

Dra Morella Bouchard

IDIC-ULA

✓ Variolización

✓ Vacunación → Edward Jenner con virus de la viruela en 1796





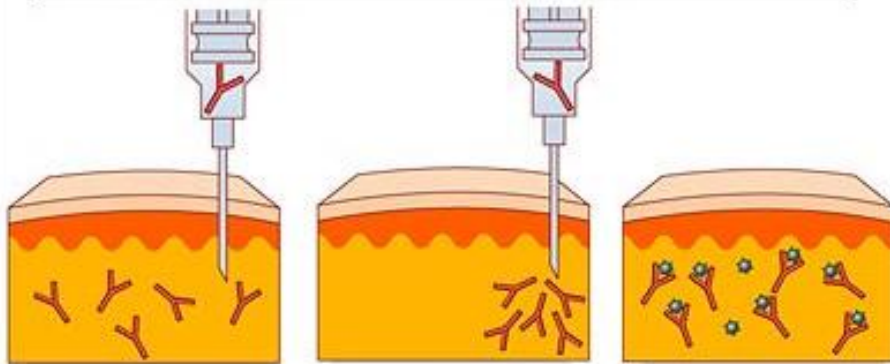
OBJETIVO DE LA INMUNIZACIÓN

- 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

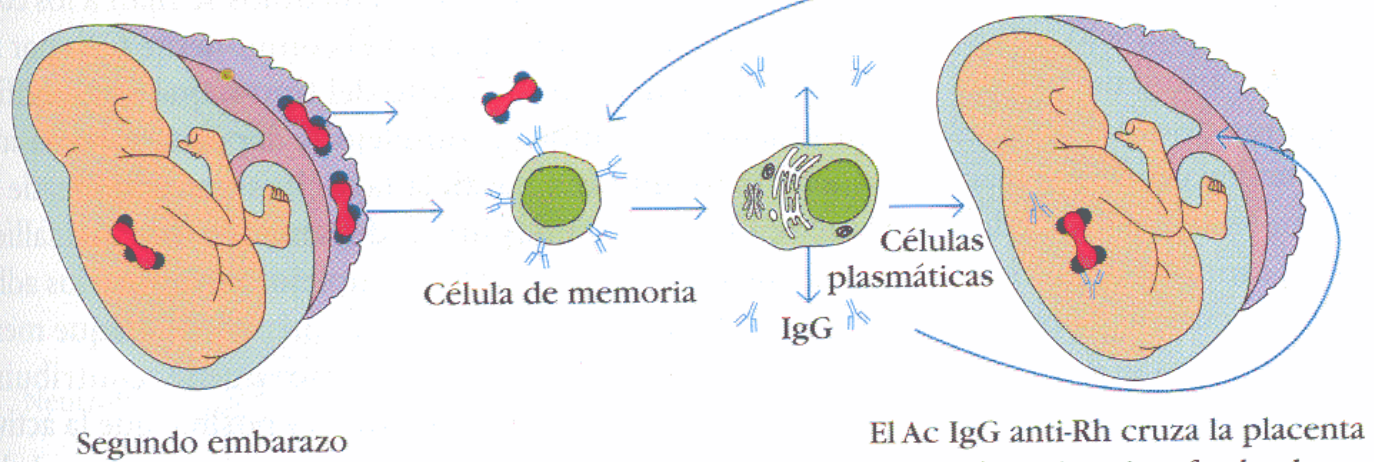
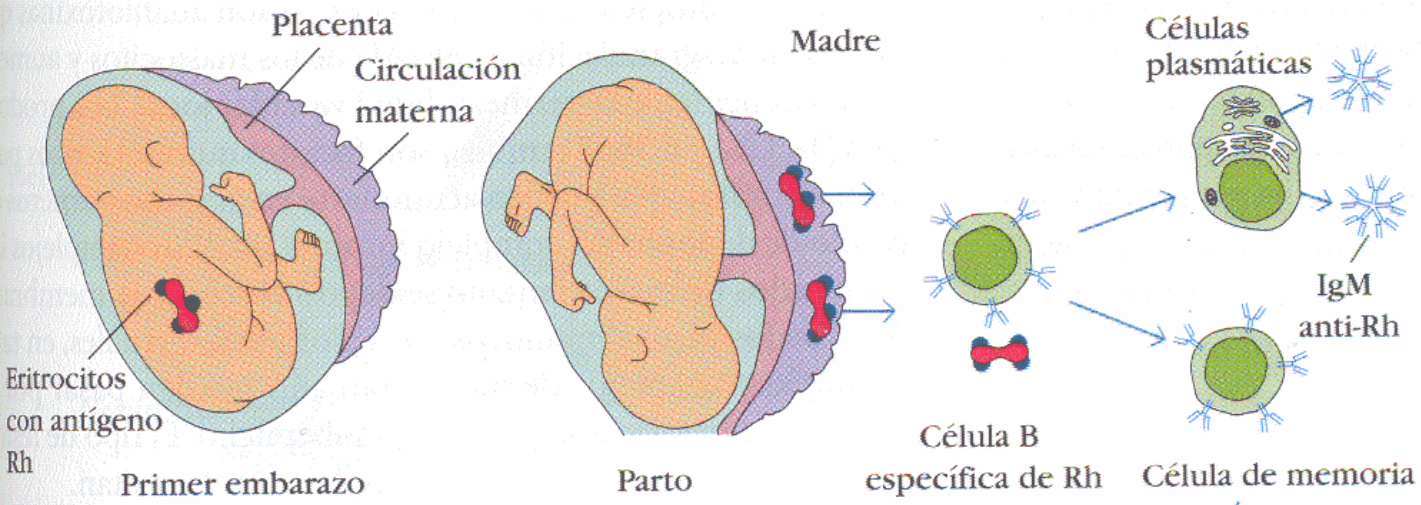
- Deficiencia en la síntesis de anticuerpos
- Exposición a una enfermedad que puede complicarse
- Presencia de una enfermedad donde el anticuerpo puede mejorar o ayudar a suprimir los efectos de la toxina



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

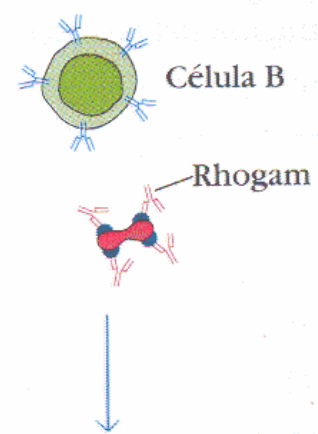
DESARROLLO DE ERITROBLASTOSIS FETAL (SIN RHOGAM)



El Ac IgG anti-Rh cruza la placenta y ataca los eritrocitos fetales, lo que produce eritroblastosis fetal

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

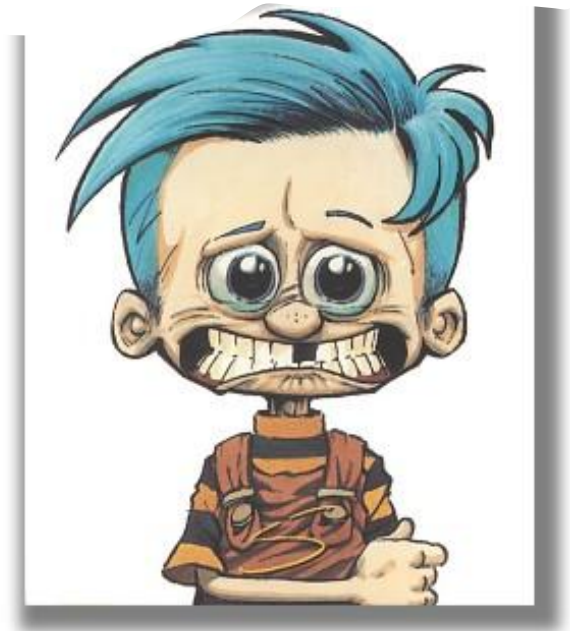
Ig E específica contra el anticuerpo pasivo

- 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

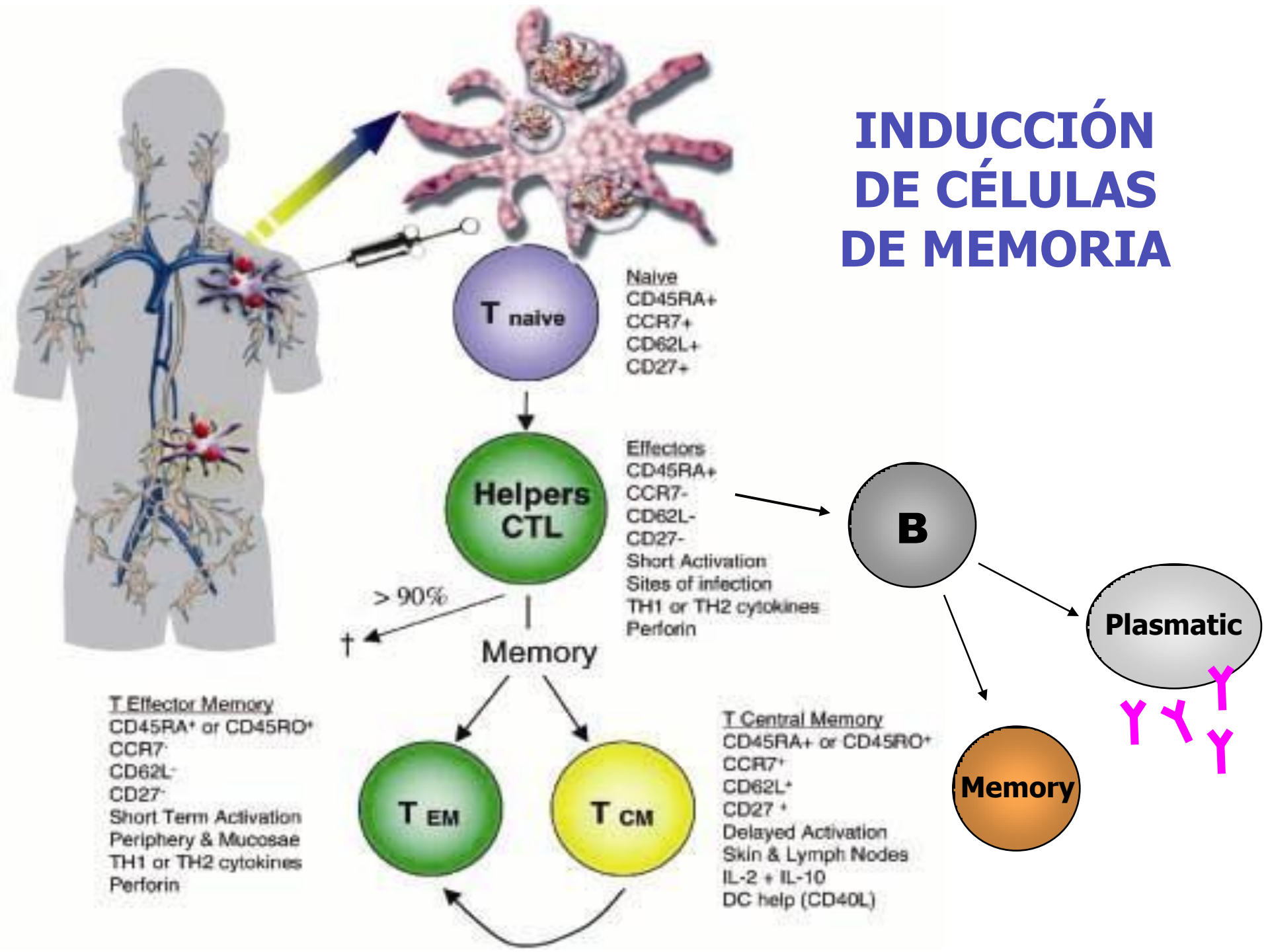




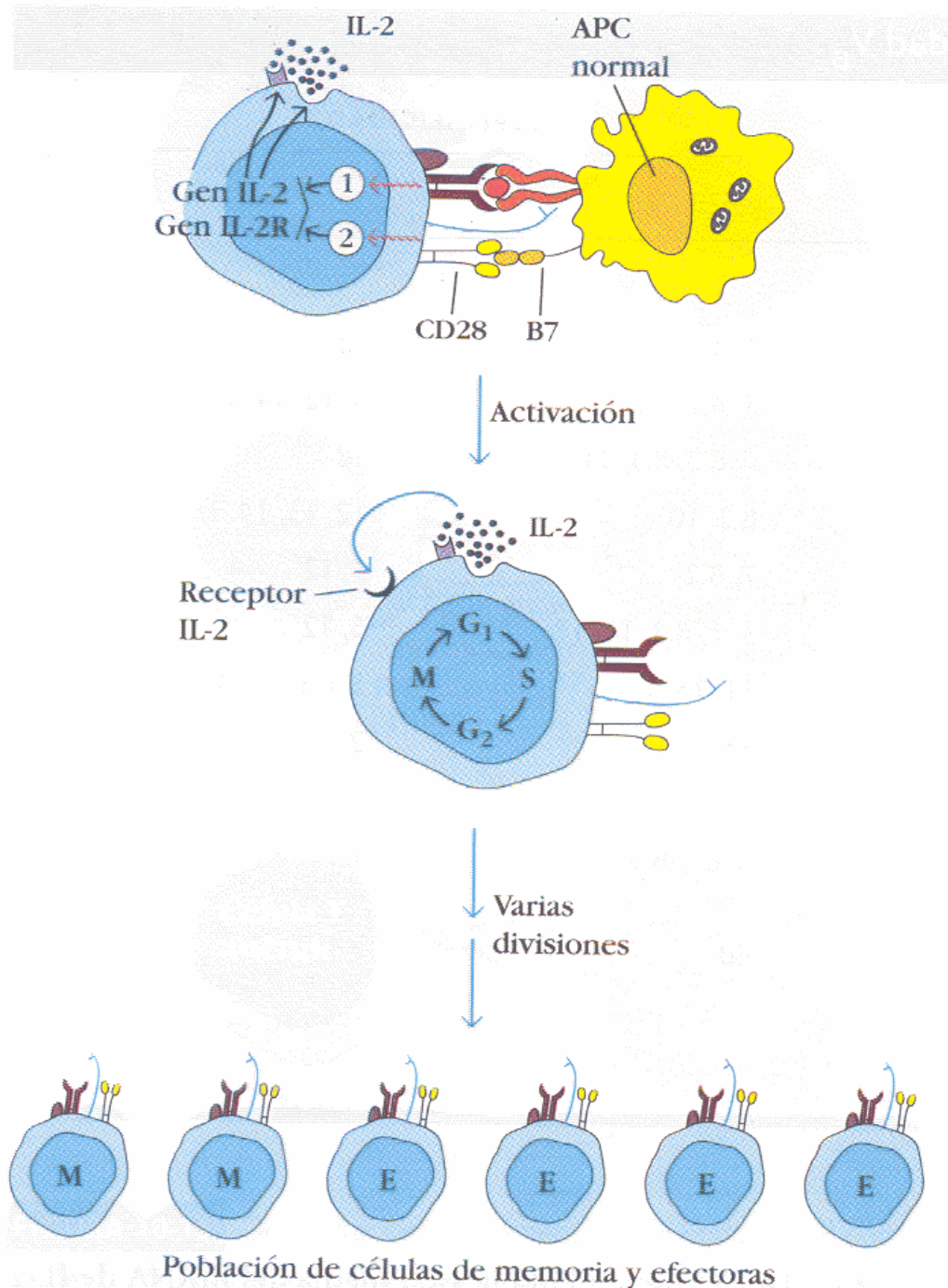
CARACTERÍSTICAS DE UNA VACUNA EFECTIVA

- 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

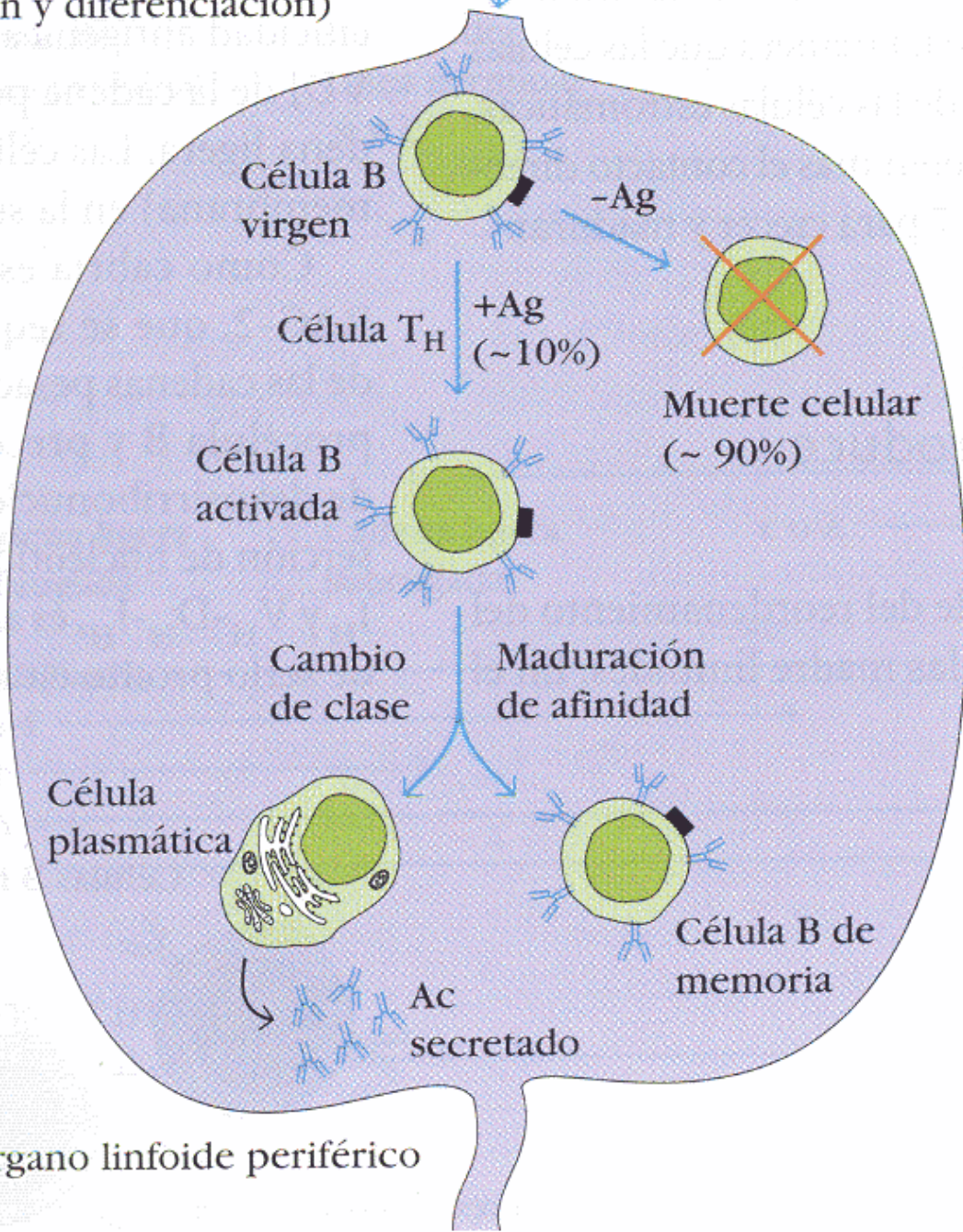


CÉLULAS T DE MEMORIA



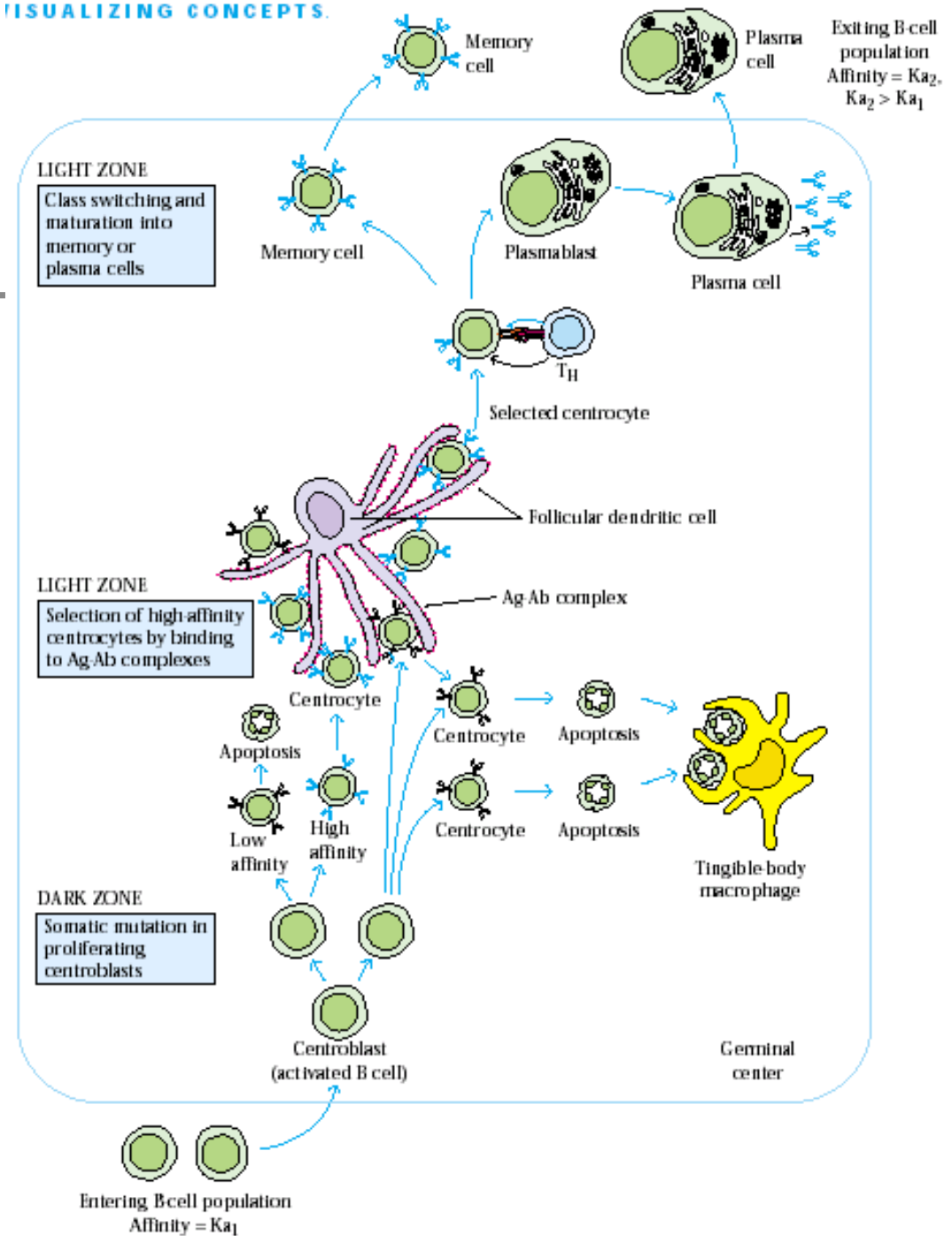
FASE DEPENDIENTE DE ANTÍGENO
(activación y diferenciación)

**CÉLULAS B
DE
MEMORIA**



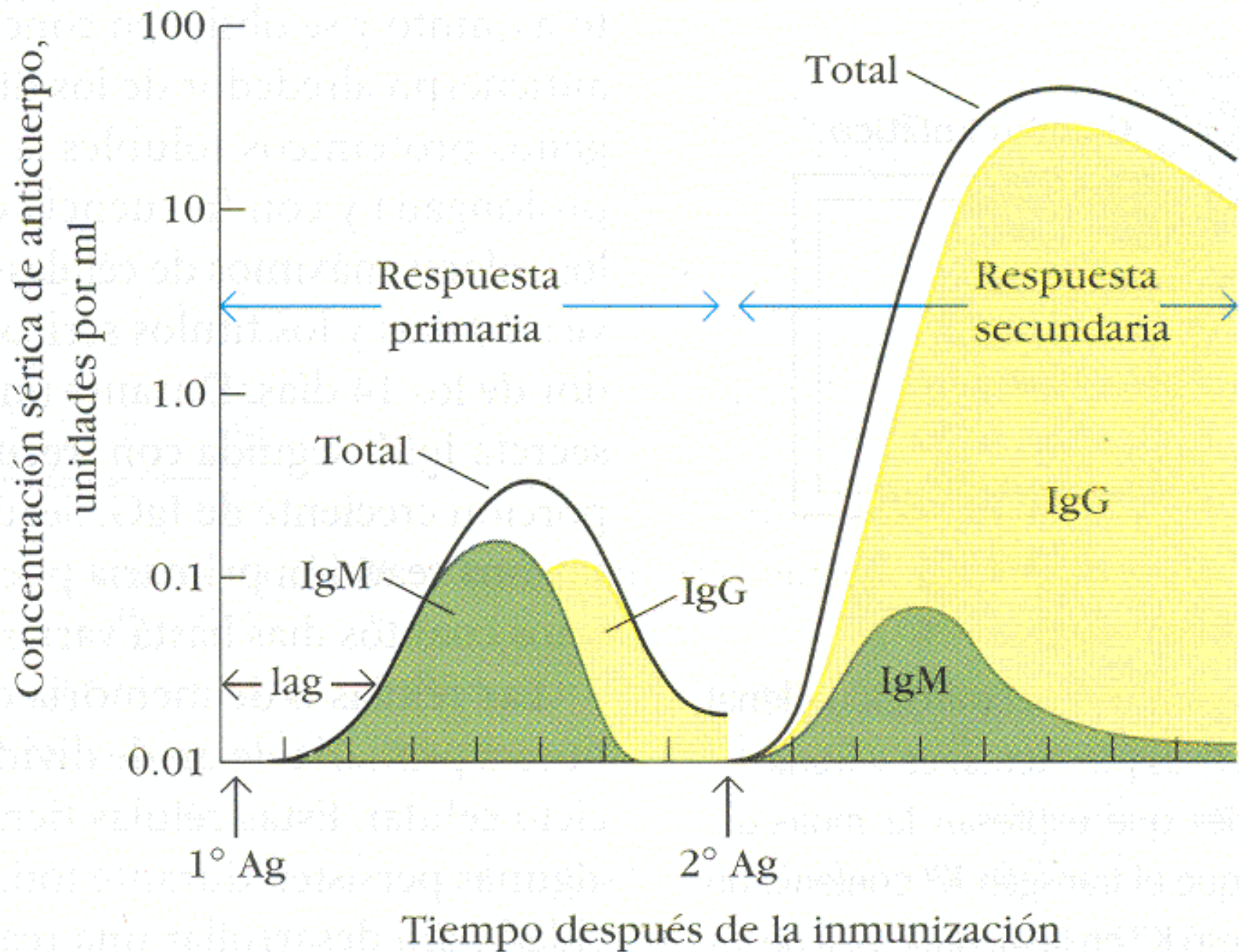
Órgano linfoide periférico

VISUALIZING CONCEPTS.



CÉLULAS B
DE
MEMORIA
Papel de las
Células
Dendríticas
Foliculares





FACTORES EN LA INMUNIZACIÓN

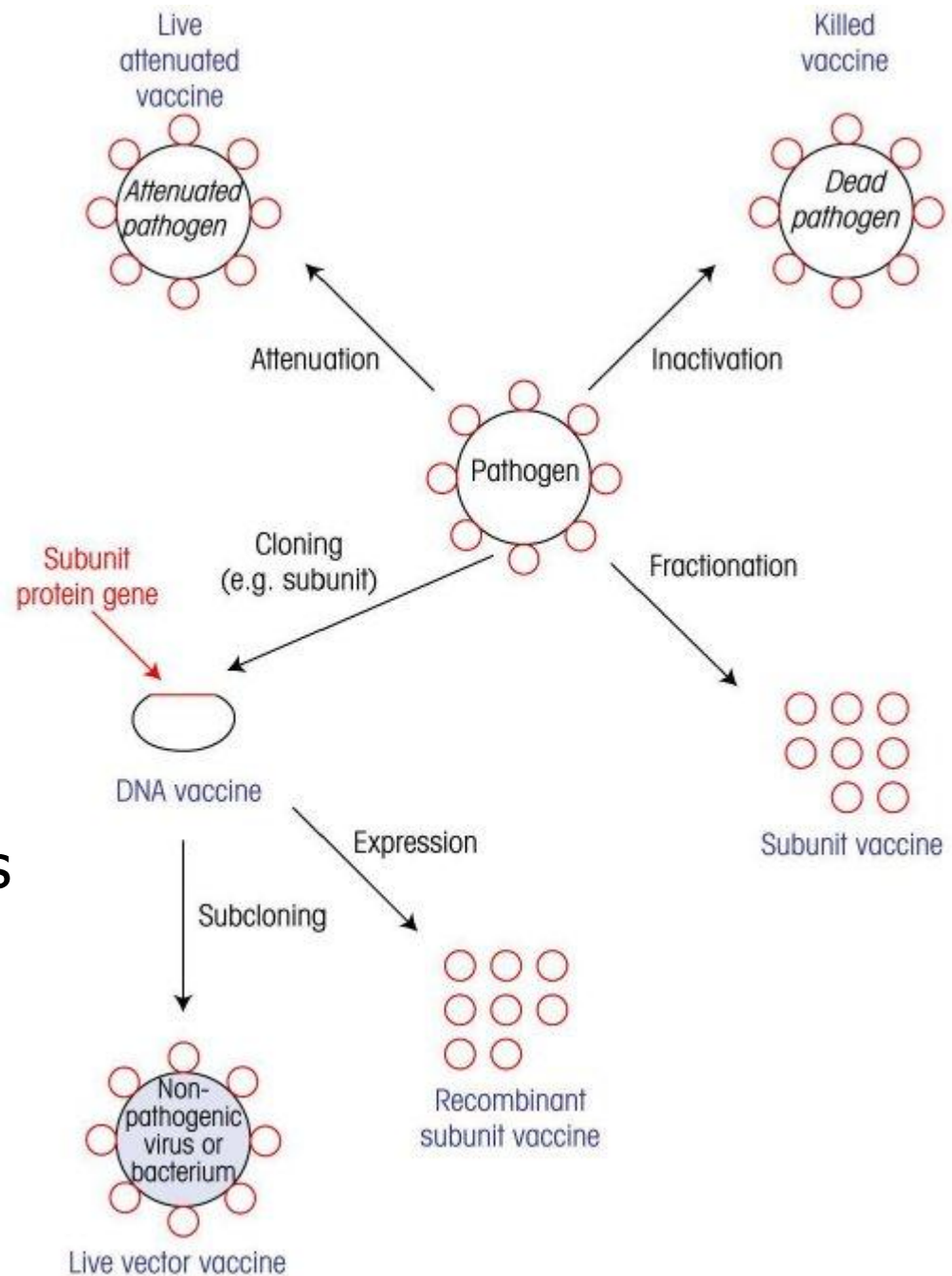
- Tipo de antígeno
- Vía
- Tiempo
- Adyuvantes



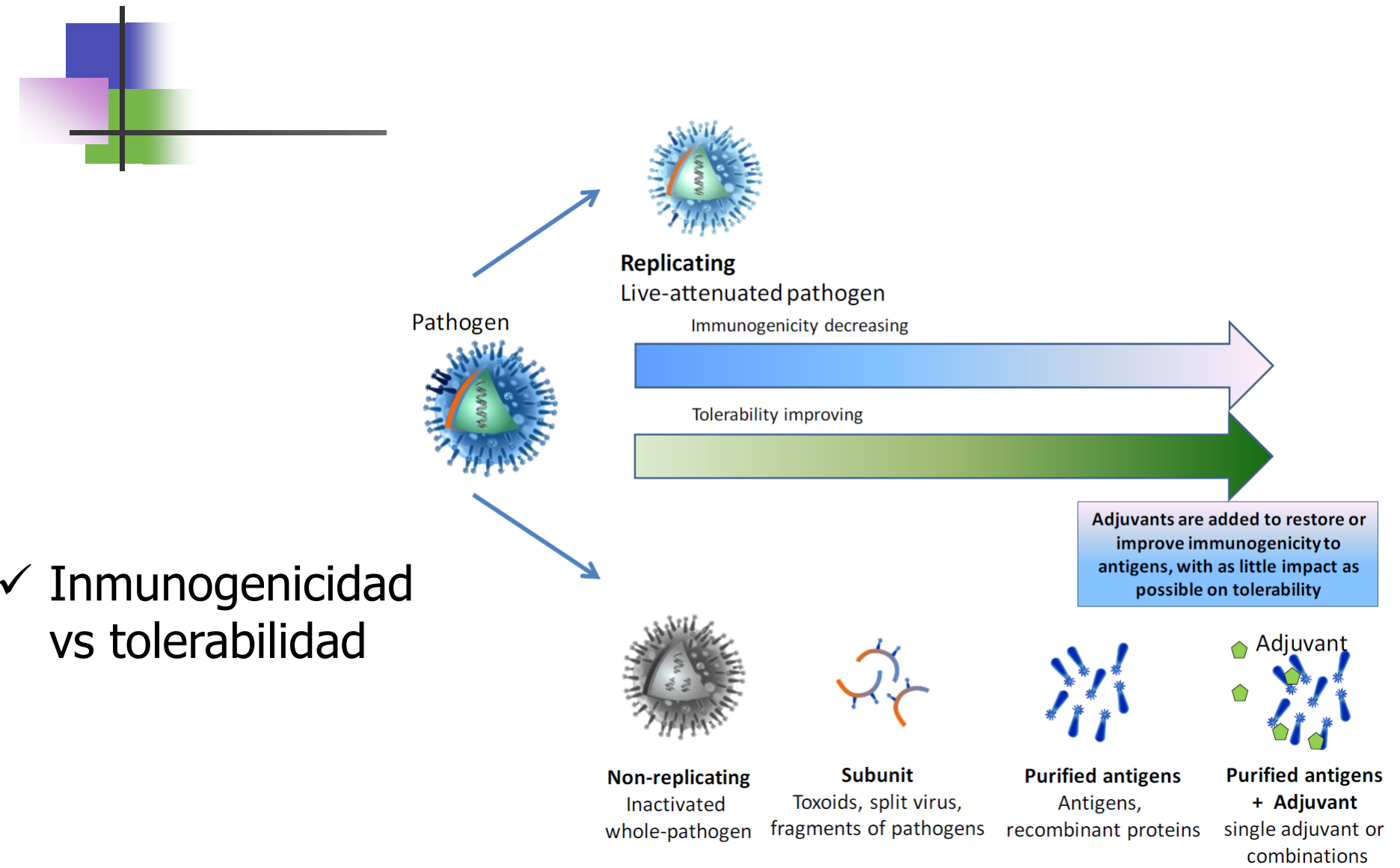
TIPO DE ANTÍGENO



- ✓ Microorganismos enteros
- Vivos atenuados
- Muertos inactivados
- ✓ Macromoléculas purificadas






TIPO DE ANTÍGENO





✓ Inmunogenicidad vs tolerabilidad

Gráfica I
ESQUEMA DE INMUNIZACIONES PARA NIÑOS EN VENEZUELA, JULIO 2017.
SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA

EDAD VACUNA	RN	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4-6 años	7-9 años
Anti tuberculosis (1)	BCG									
Anti Hepatitis B (2)	HB	HB	HB	HB	HB					
Anti poliomielitis (3)		VPI*	VPI-bVPO	VPI-bVPO		VPI-bVPO			VPI -bVPO	
Anti Difteria, Tetanos y Pertussis (4)		DTP _c DTPa	DPT _c DTPa	DPT _c DTPa		DPT _c DTPa			DTPa	
Anti Haemophilus influenzae tipo b (5)		Hib	Hib	Hib		Hib		Hib		
Anti rotavirus (6)		RV1 RV5	RV1 RV5	RV5						
Anti Streptococcus pneumoniae 10 ó 13 V (7)		VCN	VCN	VCN		VCN		VCN	ALTO RIESGO VCN 13 V ESQUEMA MIXTO	
Anti Influenza (8)	Anti influenza									
Anti Sarampión, Rubéola y Parotiditis (9)					SRP 1				SRP 2	SRP
Anti Fiebre amarilla (10)					FA	FA				
Anti Hepatitis A (11)					HA		HA			
Anti Varicela (12)					Varicela				Varicela	Varicela
Anti Meningococo conjugado C (13)		1ra	2da							
Anti Meningococo conjugada A,C,Y,W-135 (14)				1ra	2da					
Anti Streptococcus pneumoniae 23V (15)								ALTO RIESGO ESQUEMA MIXTO		

 Edad o rango de edad para administrar esquema básico

 Edad o rango de edad para administrar refuerzos

 Edad o rango de edad para administrar esquema básico

 ADMINISTRAR A SANOS Y ALTO RIESGO

Gráfica II
ESQUEMA DE INMUNIZACIONES PARA ADOLESCENTES EN VENEZUELA. JULIO 2017
SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA.

VACUNA \ EDAD	10 a 18 años
Anti Hepatitis B (2)	SERIE
Anti Difteria, Tétanos y Pertusis (4)	dTpa / dT / TT
Anti Streptococcus pneumoniae 13-V (7)	ALTO RIESGO ESQUEMA MIXTO
Anti Influenza (8)	Anti Influenza
Anti Sarampión, Rubéola y Parotiditis (9)	SERIE
Anti Fiebre amarilla (10)	FA
Anti Hepatitis A (11)	SERIE
Anti Varicela (12)	SERIE
Anti Meningococo conjugada A/C/Y/W-135 (14)	
Anti Streptococcus pneumoniae 23V (15)	ALTO RIESGO ESQUEMA MIXTO
VPH (16)	SERIE



Edad o rango de edad para administrar esquema básico



Edad o rango de edad para administrar refuerzos



Edad o rango de edad para administrar esquema básico



ADMINISTRAR A SANOS Y ALTO RIESGO

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		
Influenza	Inactivado	<i>Antígeno de Superficie</i>	
Sarampión	Vivo atenuado	Hepatitis B	Antígeno de superficie recombinante (HbsAg)
Parotiditis	Vivo atenuado		
Polio (Sabin)	Vivo atenuado tVPO bVPO		
Polio (Salk)	Inactivado		
Rabia	Inactivado		
Rotavirus	Vivo atenuado		
Rubeola	Vivo atenuado		
Varicela	Vivo atenuado		

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

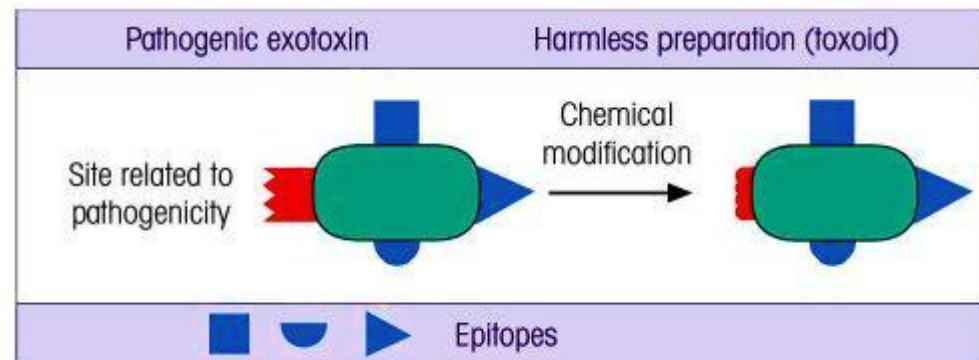
Características	Vacuna Atenuada	Vacuna Inactivada
Producción	Selección de organismos avirulentos por cultivo bajo condiciones adversas o crecimiento en huésped no natural	Patógenos virulentos inactivados por químicos o irradiación con rayos X
Requerimiento de refuerzo	Generalmente una dosis	Requiere 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		
Influenza	Inactivado	<i>Antígeno de Superficie</i>	
Sarampión	Vivo atenuado	Hepatitis B	Antígeno de superficie recombinante (HbsAg)
Parotiditis	Vivo atenuado		
Polio (Sabin)	Vivo atenuado tVPO bVPO		
Polio (Salk)	Inactivado		
Rabia	Inactivado		
Rotavirus	Vivo atenuado		
Rubeola	Vivo atenuado		
Varicela	Vivo atenuado		

VACUNAS TOXOIDES

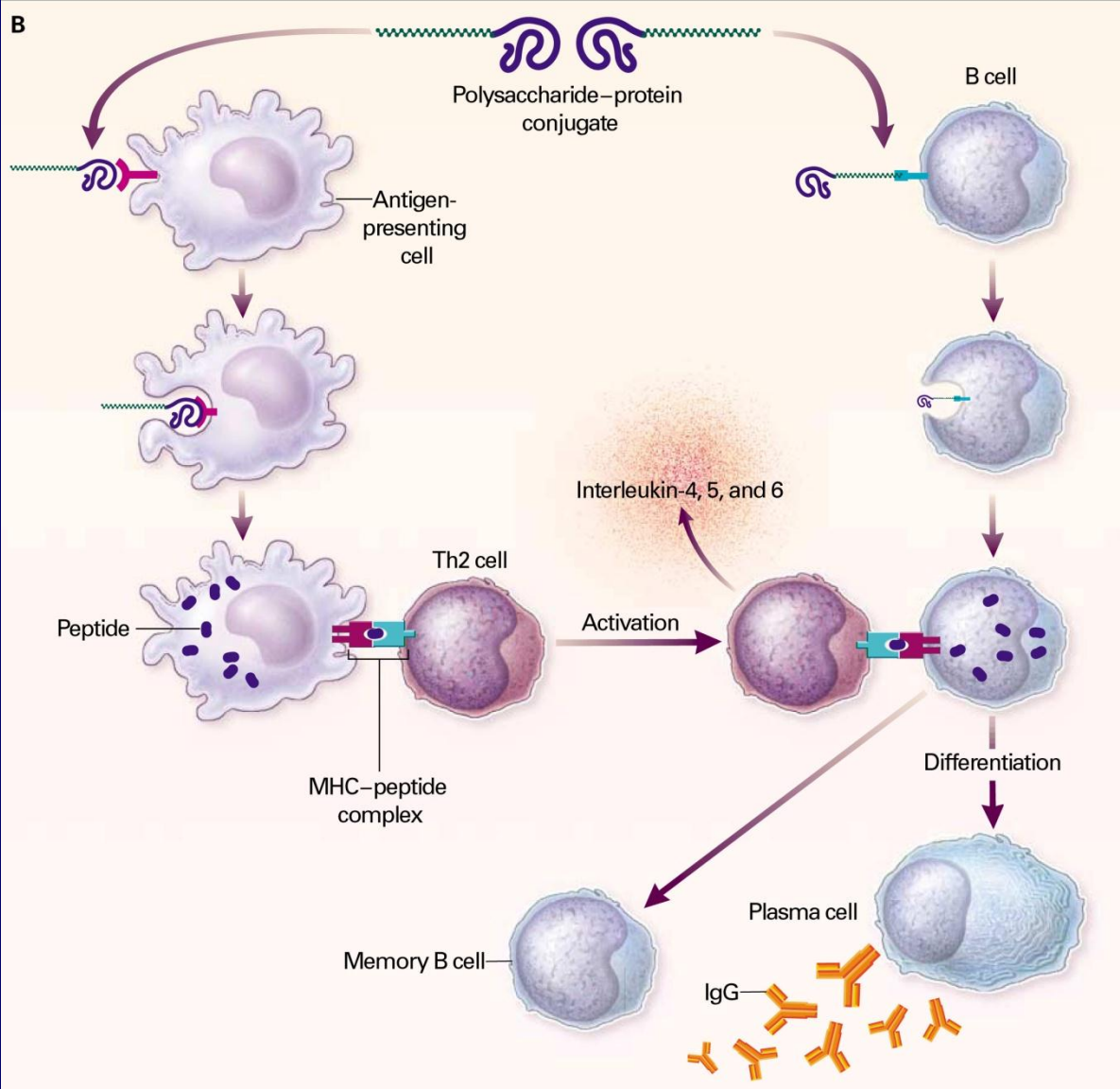
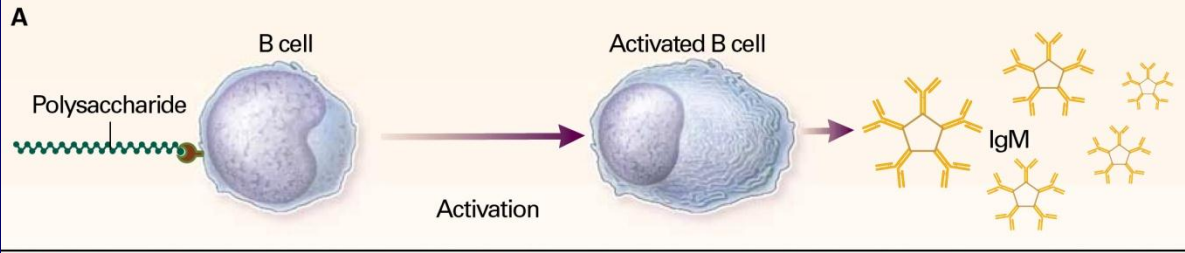
- **Toxoide:** exotoxinas bacterianas purificadas e inactivadas con formaldehido
- Induce anticuerpos antitoxoide neutralizantes
- Contra Difteria y Tétanos





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*, *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 POLISACÁRIDOS

- ✓ Anti *Haemophilus influenzae* tipo b
- ✓ Anti neumocócica conjugada PCV10 y 13
- ✓ Anti neumocócica de polisacaridos 23-valente VPS23
- ✓ Anti meningococo

No conjugadas

Conjugada contra meningococo C

Conjugadas tetravalente contra meningococos

A/C/Y/W-135 (MCV4)

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



VACUNAS COMBINADAS

Vacuna	Componente
DTP-VIP	Difteria/Tétanos /Tos ferina (cél enteras) /antipolio inactivada
DTP-VIP-Hib	Difteria/Tétanos /Tos ferina (cél enteras) /antipolio inactivada / <i>H influenza</i> tipo b
DTPa-VIP	Difteria/Tétanos / Tos ferina (acelular) /antipolio inactivada
DTPa-VIP-Hib	Difteria/Tétanos / Tos ferina (acelular) /antipolio inactivada / <i>H influenza</i> tipo b
DTP-HB	Difteria/Tétanos / Tos ferina (células enteras) /virus hepatitis B
DTPa	Difteria/Tétanos / Tos ferina (acelular)
SRP-V	Sarampión/Rubeola /Parotiditis / Varicela
VHB-HA	Virus hepatitis B /Virus hepatitis A
HB-Hib	Virus hepatitis B / <i>H influenza</i> tipo b
DTP-HB-Hib	Difteria/Tétanos /Tos ferina (células enteras) /virus hepatitis B / <i>H influenza</i> tipo b
Influenza	A (H1N1), tipo A (H3N2) y tipo b

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- Parenteral

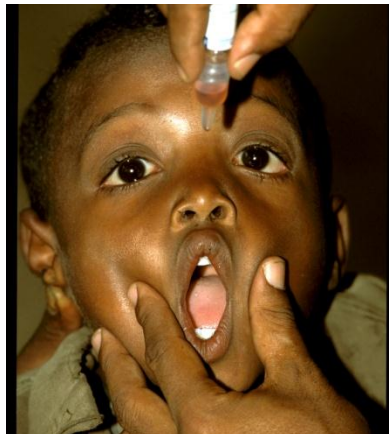
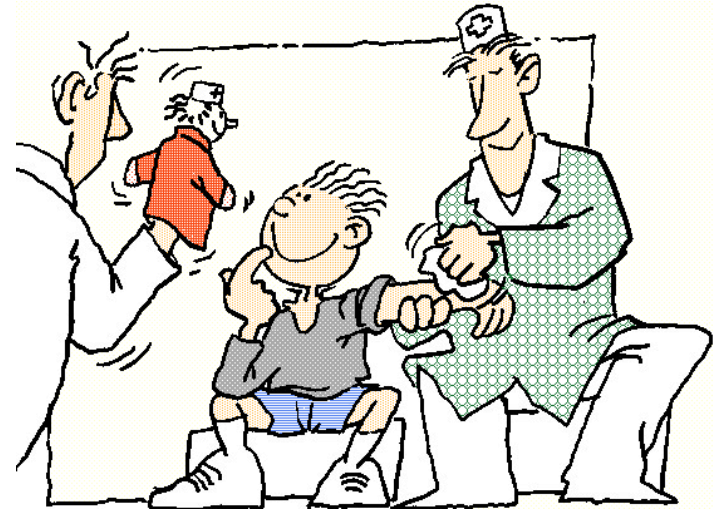
Intramuscular

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	Formaldehido Antibióticos Proteínas del huevo Proteínas de levaduras

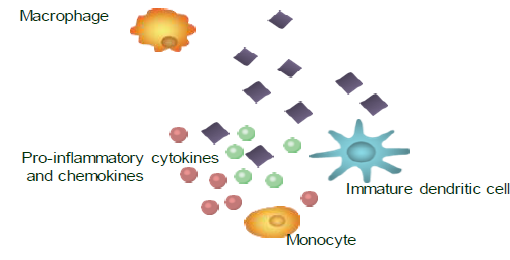


ADYUVANTES

- 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

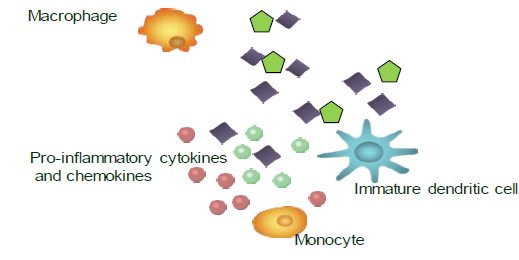
ADYUVANTES

Injected purified antigen ♦
without adjuvant

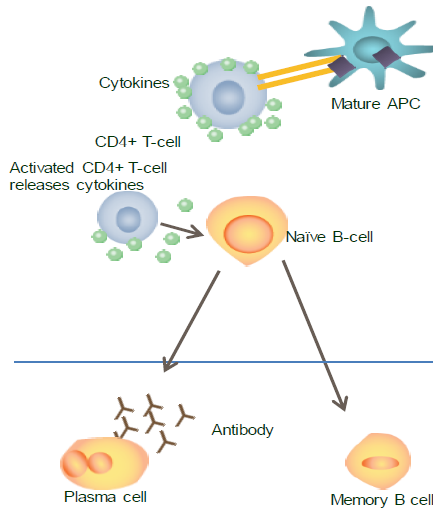


Innate immune
response
(site of injection)

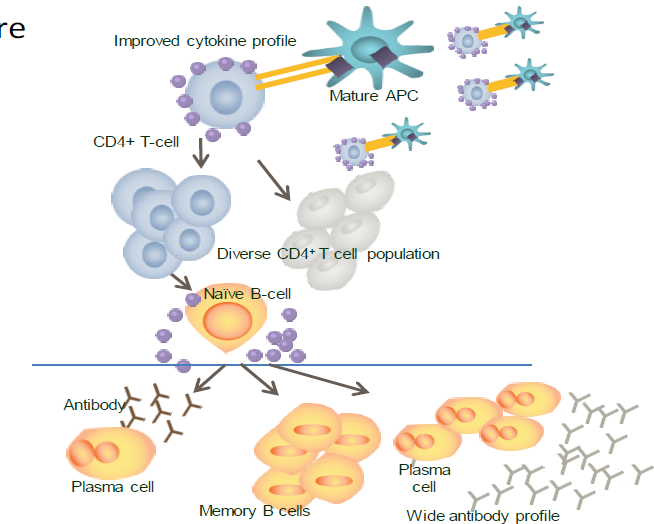
Injected purified antigen ♦
with adjuvant ◀

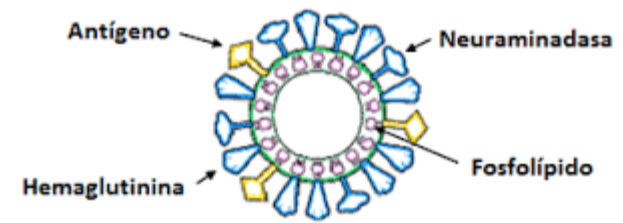


Interaction of mature
APC with T-cells
(draining lymph node)



Adaptive responses
with effector cells
(peripheral tissues)





ADYUVANTES

Table 1. Characteristics of adjuvants used in licensed vaccines.

Adjuvant (vaccines where used)	Composition			Major Immune Effects
	Component	Origin	Other Uses	
Aluminum (D, T, pertussis, IPV, hepatitis A & B, HPV, meningococcal and pneumococcal)	Aluminum as salts mixed with antigen (adsorption)	Naturally occurring present in soil, water, air	Medicines, cosmetics, food industry	Increases local inflammation, improves antigen uptake by APCs. Acts to increase antibody production
Virosomes (Hepatitis and influenza)	Vesicles where influenza antigens in aqueous volume are enclosed within a standard phospholipid cell membrane bilayer	Natural phospholipids, Seasonal influenza glycoproteins	None	Increases uptake by APCs. May interact with B cells leading to T-cell activation.
AS04 (Hepatitis B, HPV)	(3-deacyl-monophosphoryl lipid A) derived from LPS from <i>Salmonella Minnesota</i> , <i>Aluminum salts</i>	Natural exposure to LPS from Gram-negative bacteria occurs frequently	None	Directly stimulates TLR-4 increasing APC maturation and Th1 responses.
MF59® (Influenza-seasonal and pandemic)	Squalene	Animal source (shark liver oil). Found naturally in human tissues: adipose tissues, skin, arterial walls, skeleton, muscles, lymph nodes	Cosmetics, moisturizers	Increases APC recruitment and activation. Promotes antigen uptake and migration of cells to lymph nodes.
AS03 (Influenza-pandemic)	<ul style="list-style-type: none"> Vitamin E (α-Tocopherol) Surfactant polysorbate 80 Squalene 	<ul style="list-style-type: none"> Naturally occurring in humans. Surfactant and emulsifier Animal source (shark liver oil). See above 	<ul style="list-style-type: none"> Vitamin Used in foods, eye drops & intravenous injections Naturally occurring. See above 	Promotes local production of cytokines and recruitment of innate cells.
Thermo-reversible oil-in-water (Influenza-pandemic)	Squalene	Animal source (shark liver oil). See above	Naturally occurring. See above	Not reported
ISA51 (therapeutic vaccine NSCLC)	Mineral oil DRAKEOL 6 VR Surfactant mannide-mono-oleate	Refined mineral oil of vegetable origin	Food industry	Strongly immunogenic

D = diphtheria, T = tetanus, IPV = inactivated poliomyelitis vaccine, HPV = human papilloma virus, LPS = lipopolysaccharide, APC = antigen presenting cells, TLR = toll-like receptor, NSCLC = non-small cell lung cancer, MPL = monophosphoryl lipid A.



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



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)



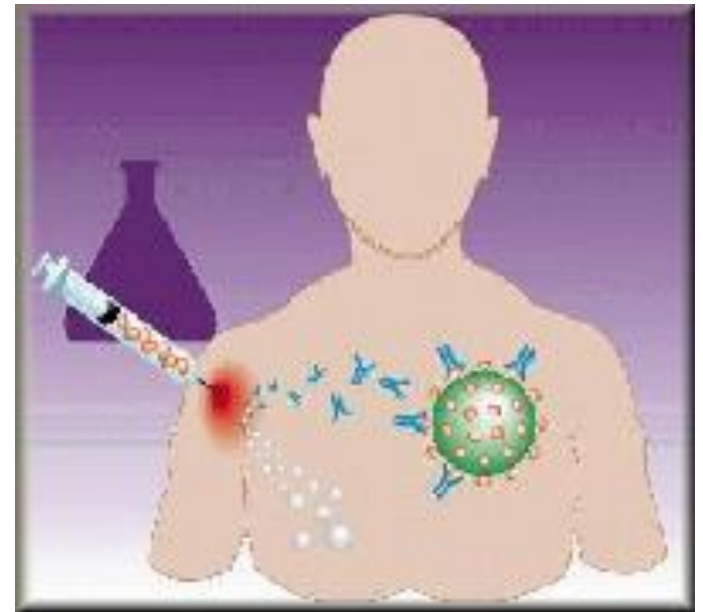
VACUNACIÓN PARA LOS VIAJES AL EXTRANJERO

- 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

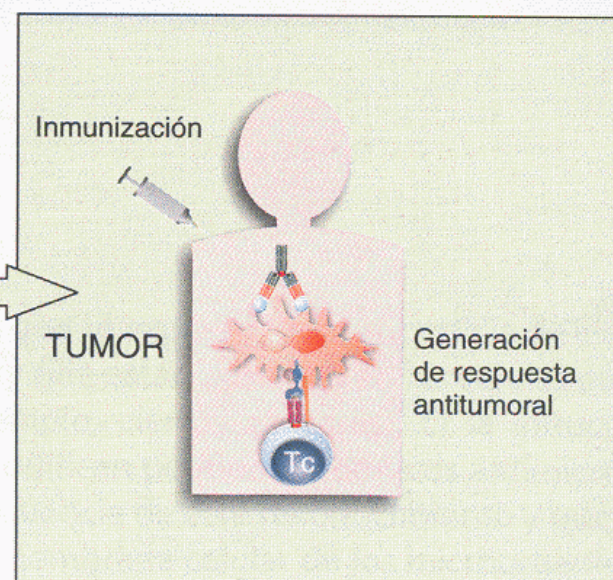
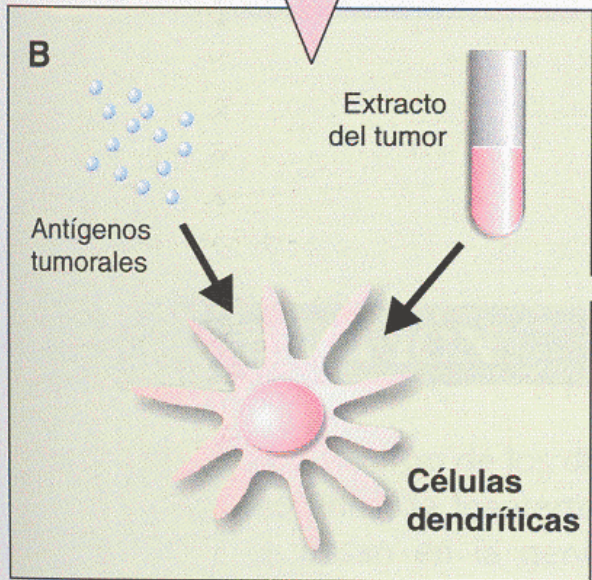
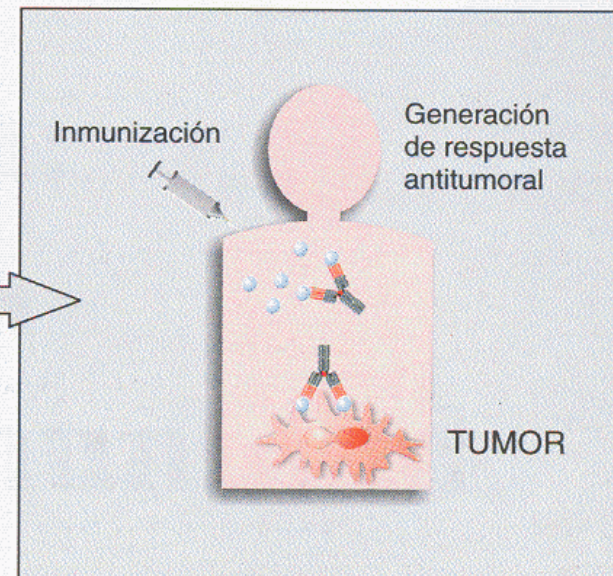
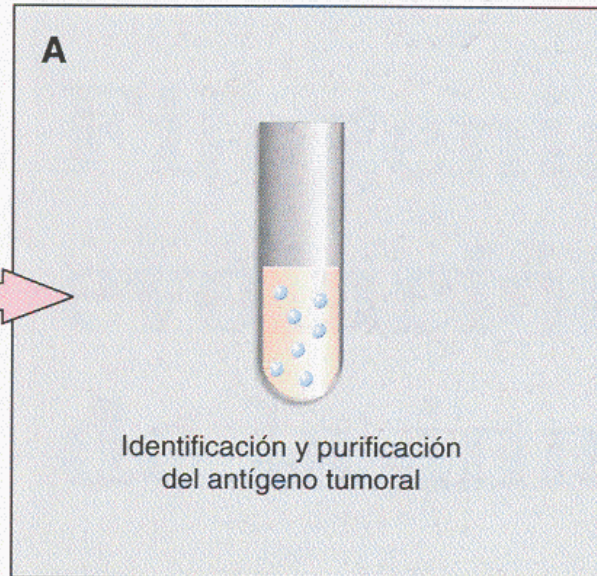
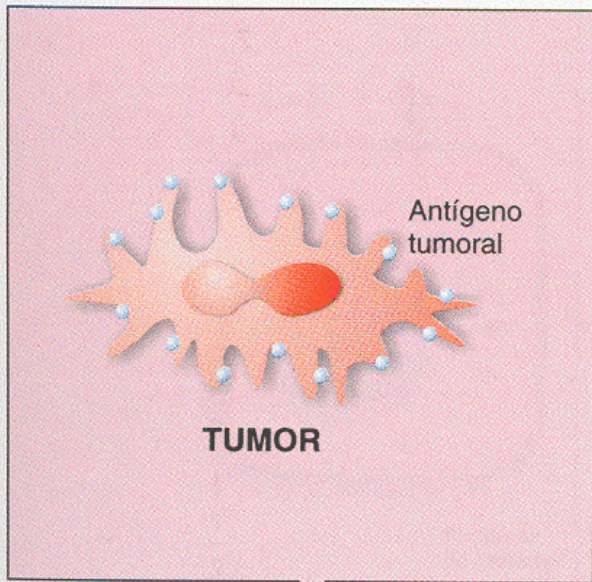
- Mayor comodidad
- Estimulación de RI en las mucosas que no suele estimularse por la aplicación de inyecciones



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

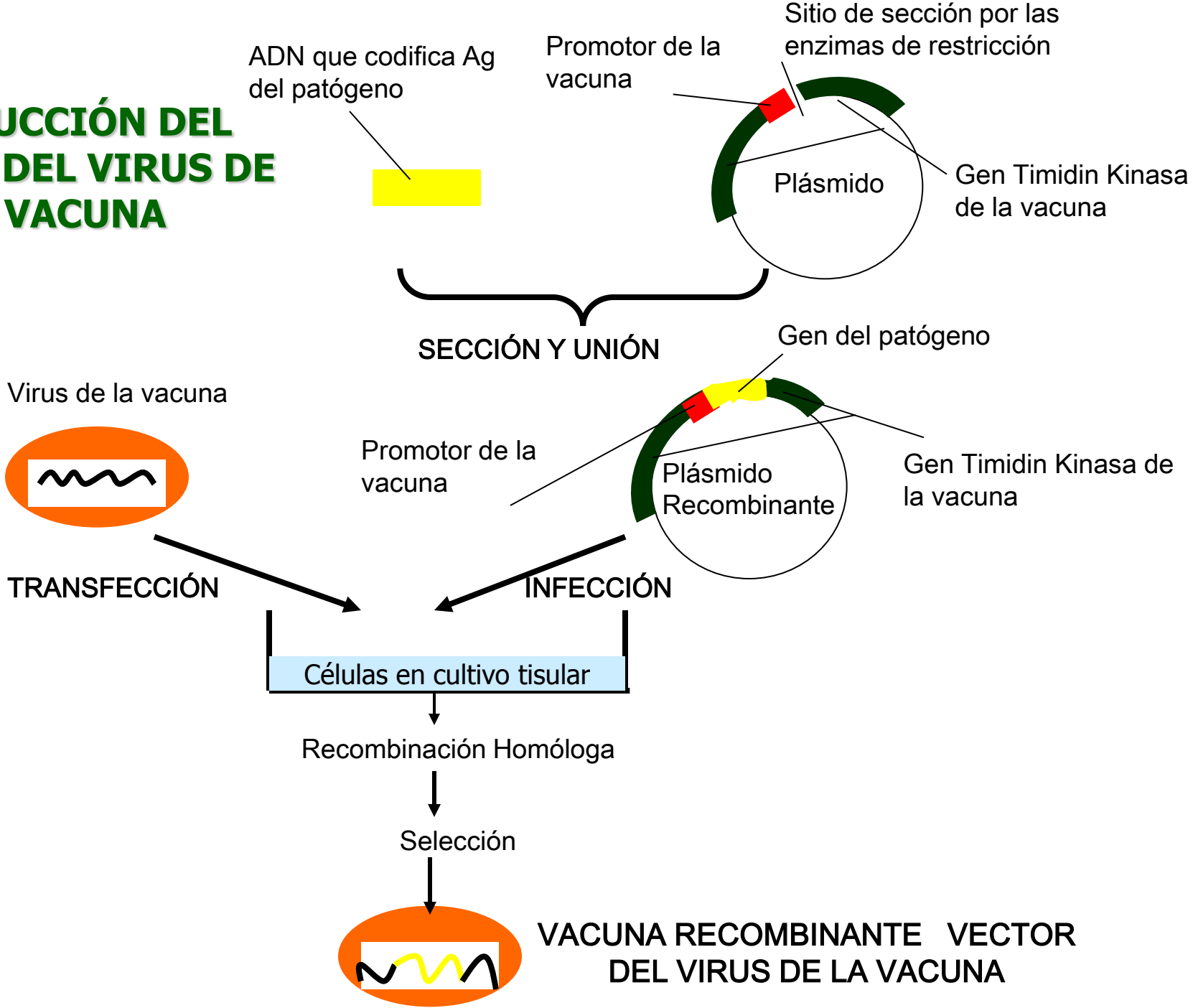
- VENTAJAS:

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

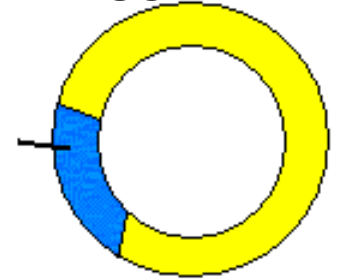
PRODUCCIÓN DEL VECTOR DEL VIRUS DE LA VACUNA



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

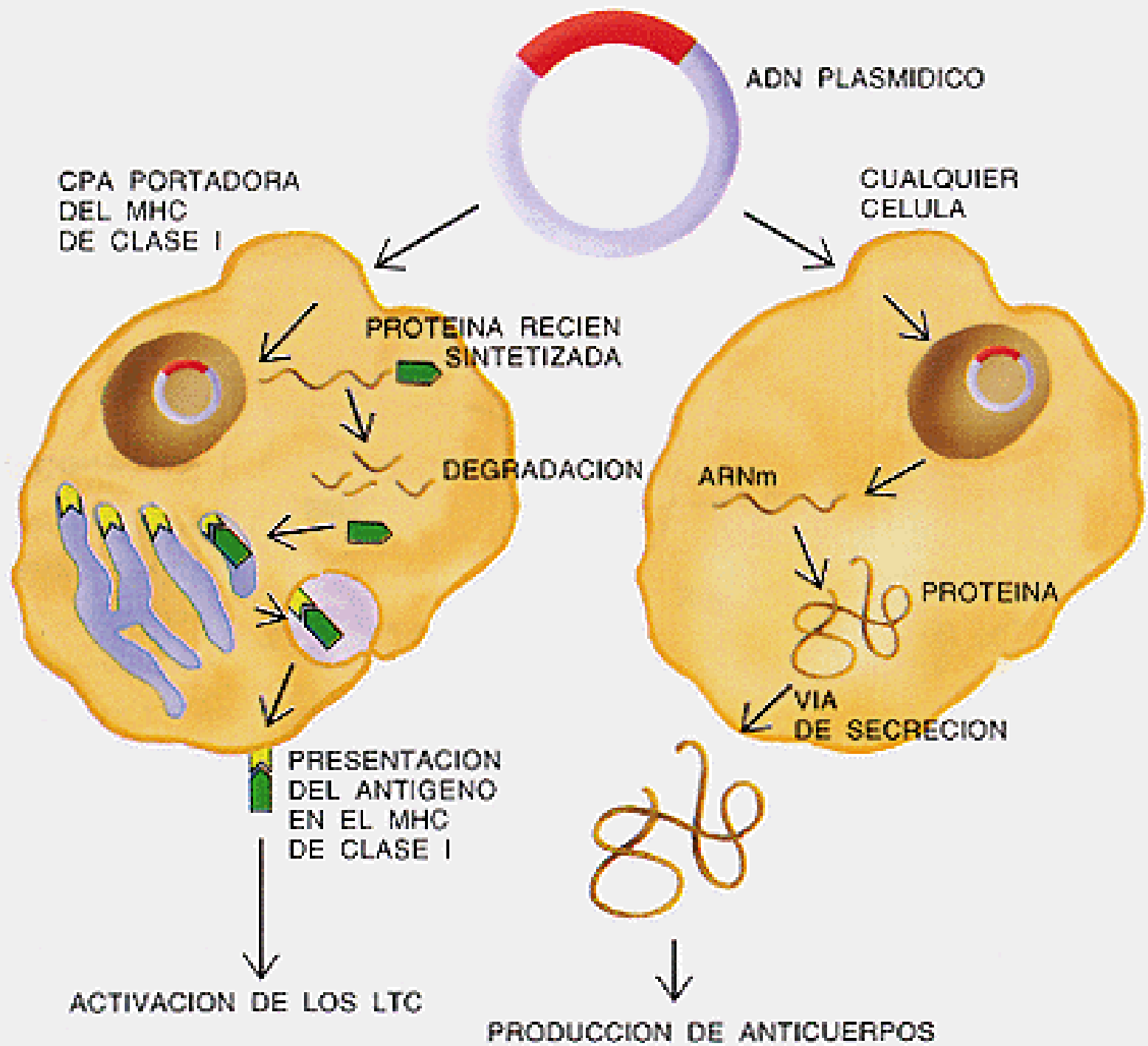
- VENTAJAS:

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

- ✓ Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond.
Alberta Di Pasquale, Scott Preiss, Fernanda Tavares Da Silva
and Nathalie Garçon. *Vaccines* 2015, 3, 320-343
- ✓ Inmunización frente a infecciones. Librado Ortiz-Ortiz.
Revista Médica de la Extensión Portuguesa - ULA. 2009.
3(2): 63-87
- ✓ Inmunología. Fundamentos. Roitt. 11ª edición. Capítulo 13
Vacunas. 318-345