



INMUNIZACIONES

Dra Morella Bouchard

IDIC-ULA

✓ Variolización

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





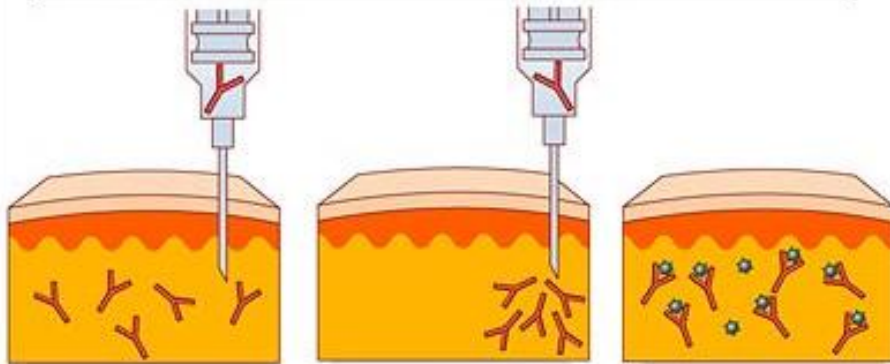
OBJETIVO DE LA INMUNIZACIÓN

- 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

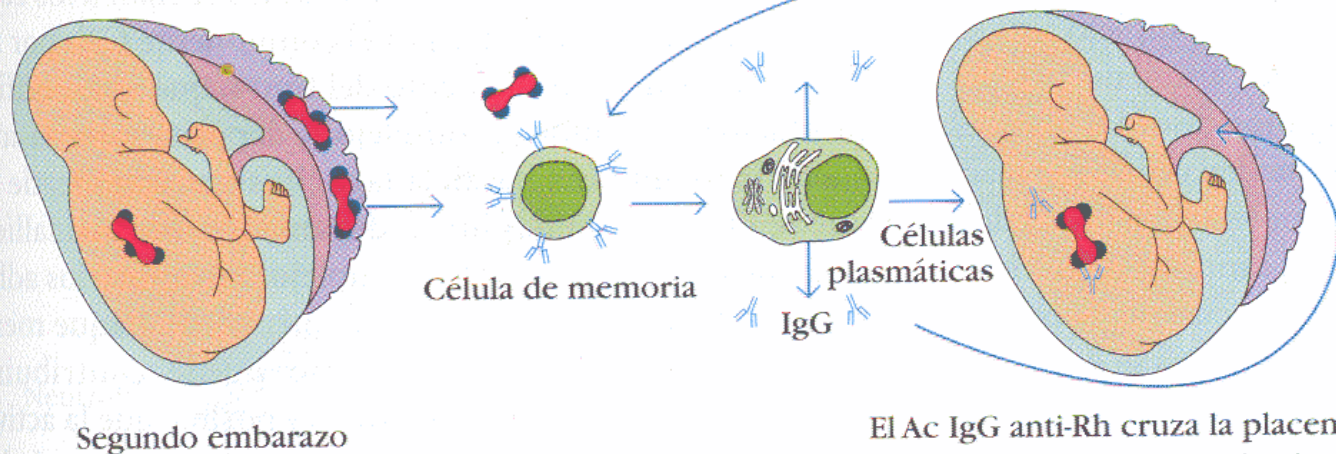
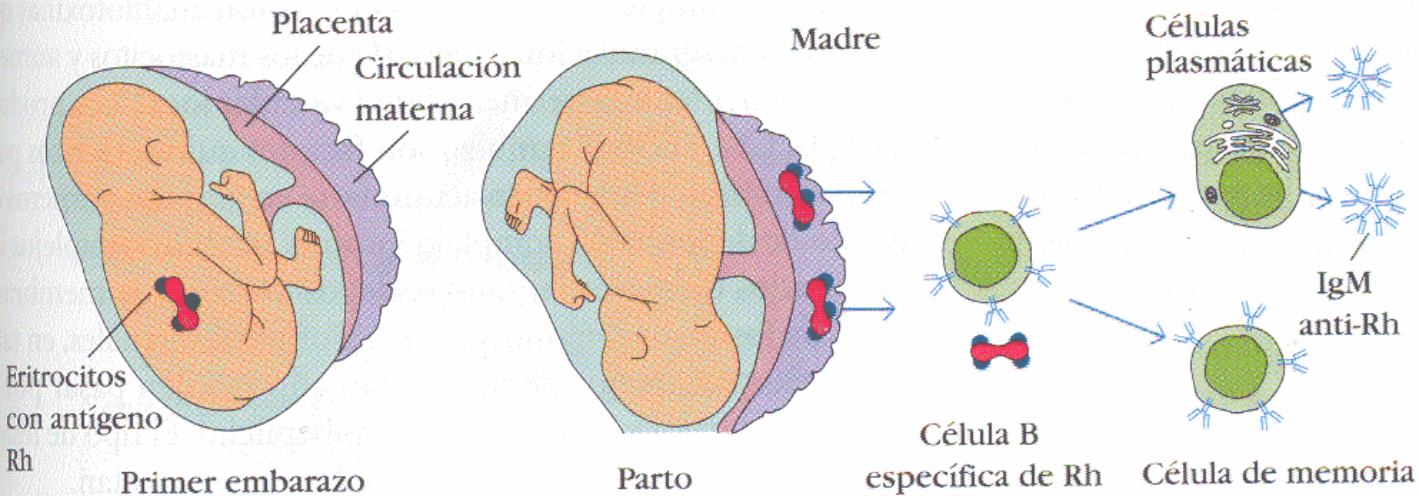
- Deficiencia en la síntesis de anticuerpos
- Exposición a una enfermedad que puede complicarse
- Presencia de una enfermedad donde el anticuerpo puede mejorar o ayudar a suprimir los efectos de la toxina



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 Específica
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

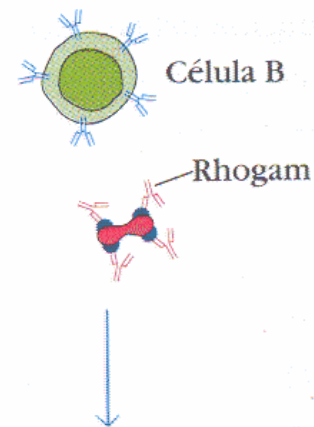
DESARROLLO DE ERITROBLASTOSIS FETAL (SIN RHOGAM)



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 Específica
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

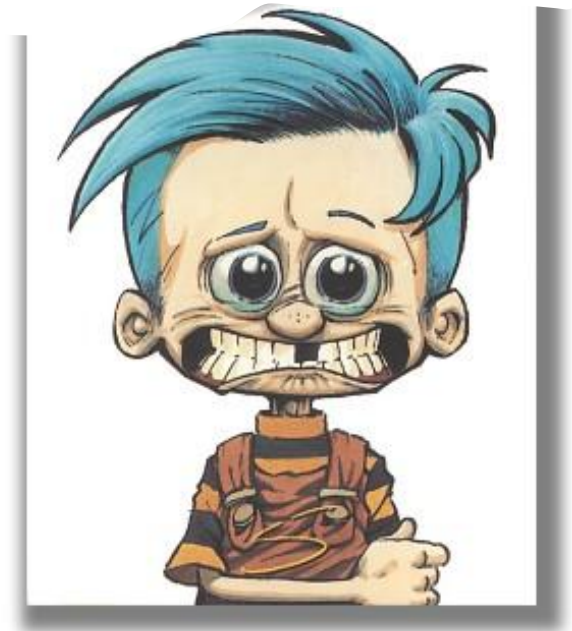
Ig E específica contra el anticuerpo pasivo

- 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

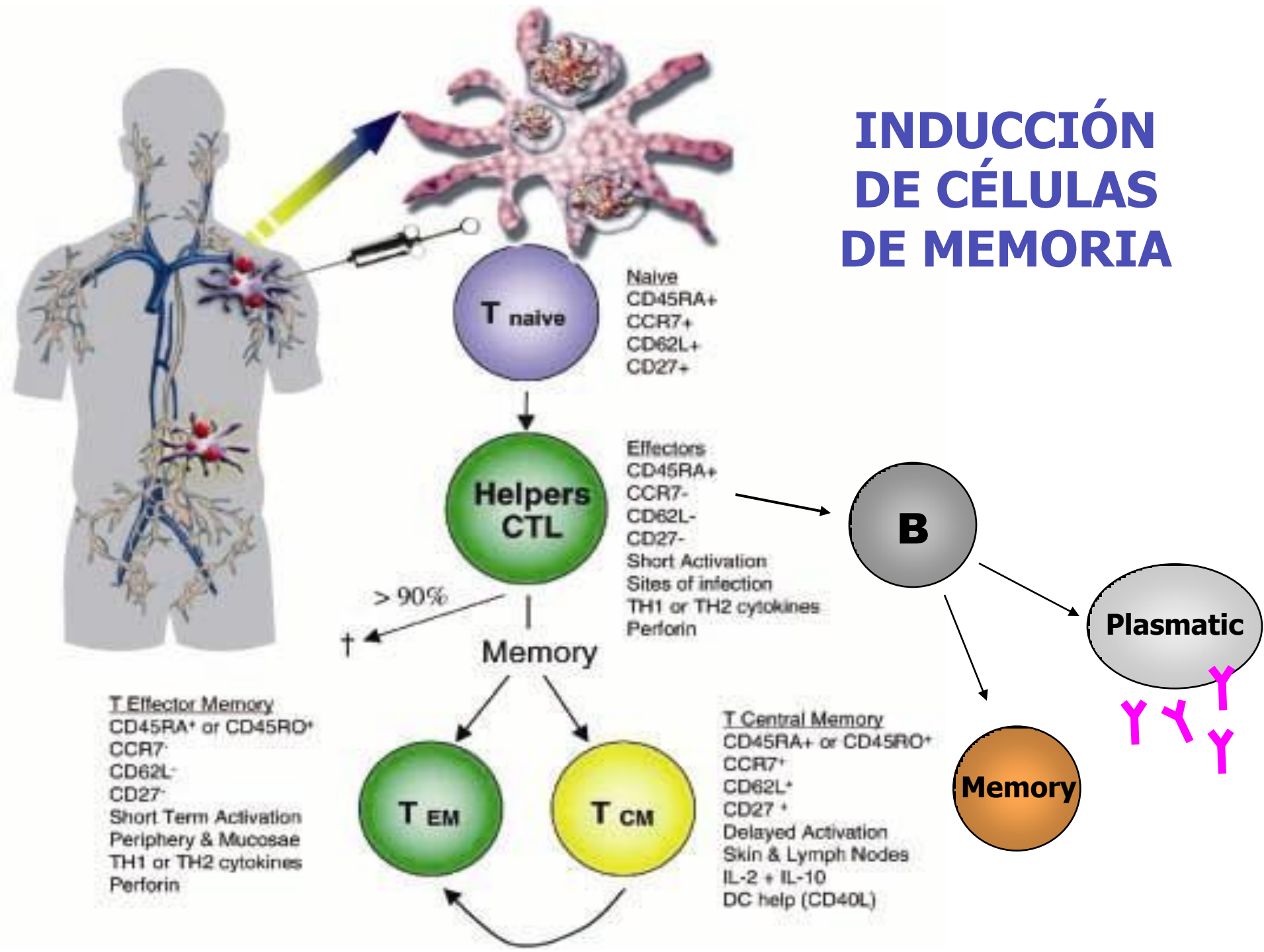




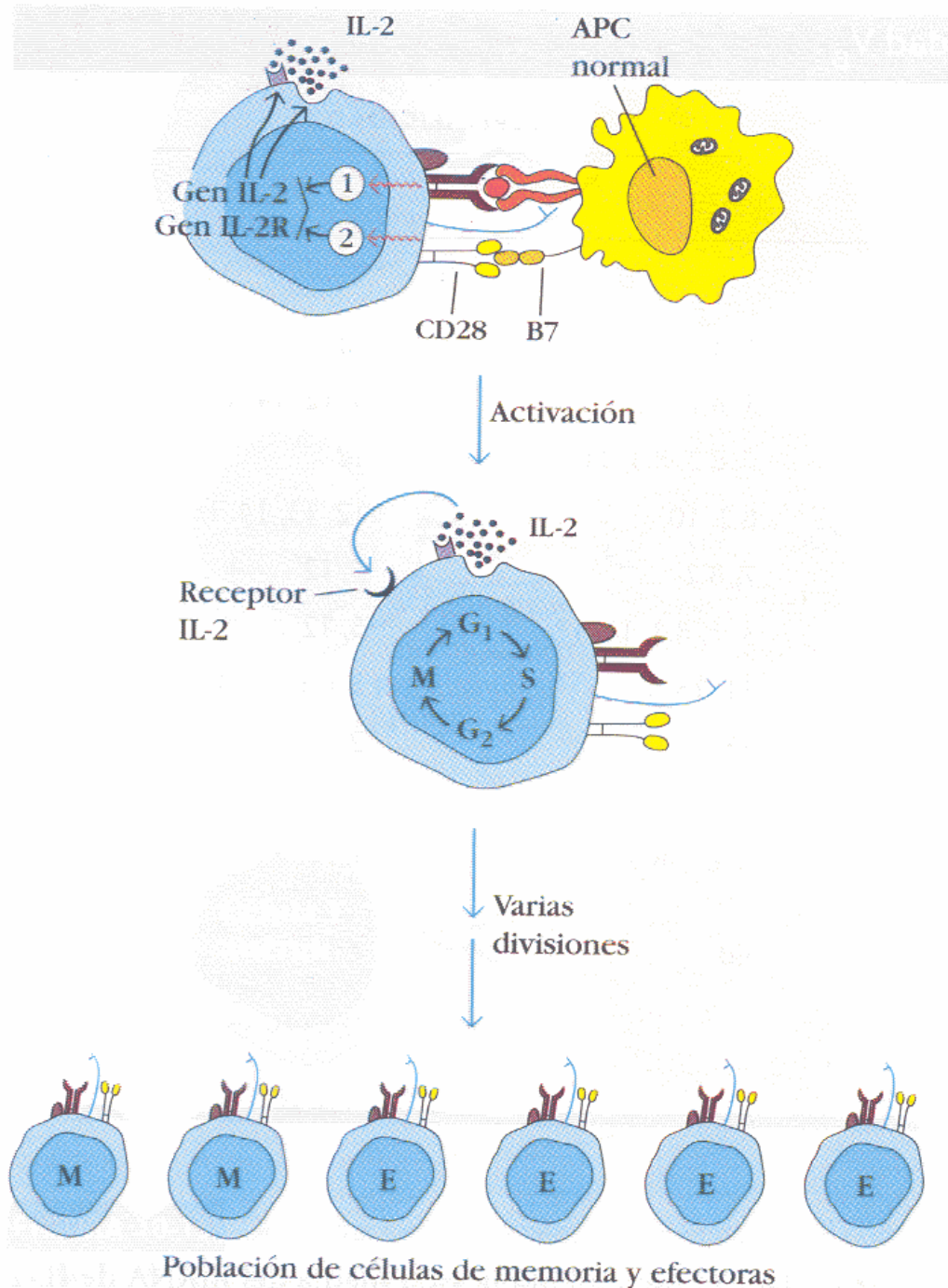
CARACTERÍSTICAS DE UNA VACUNA EFECTIVA

- 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

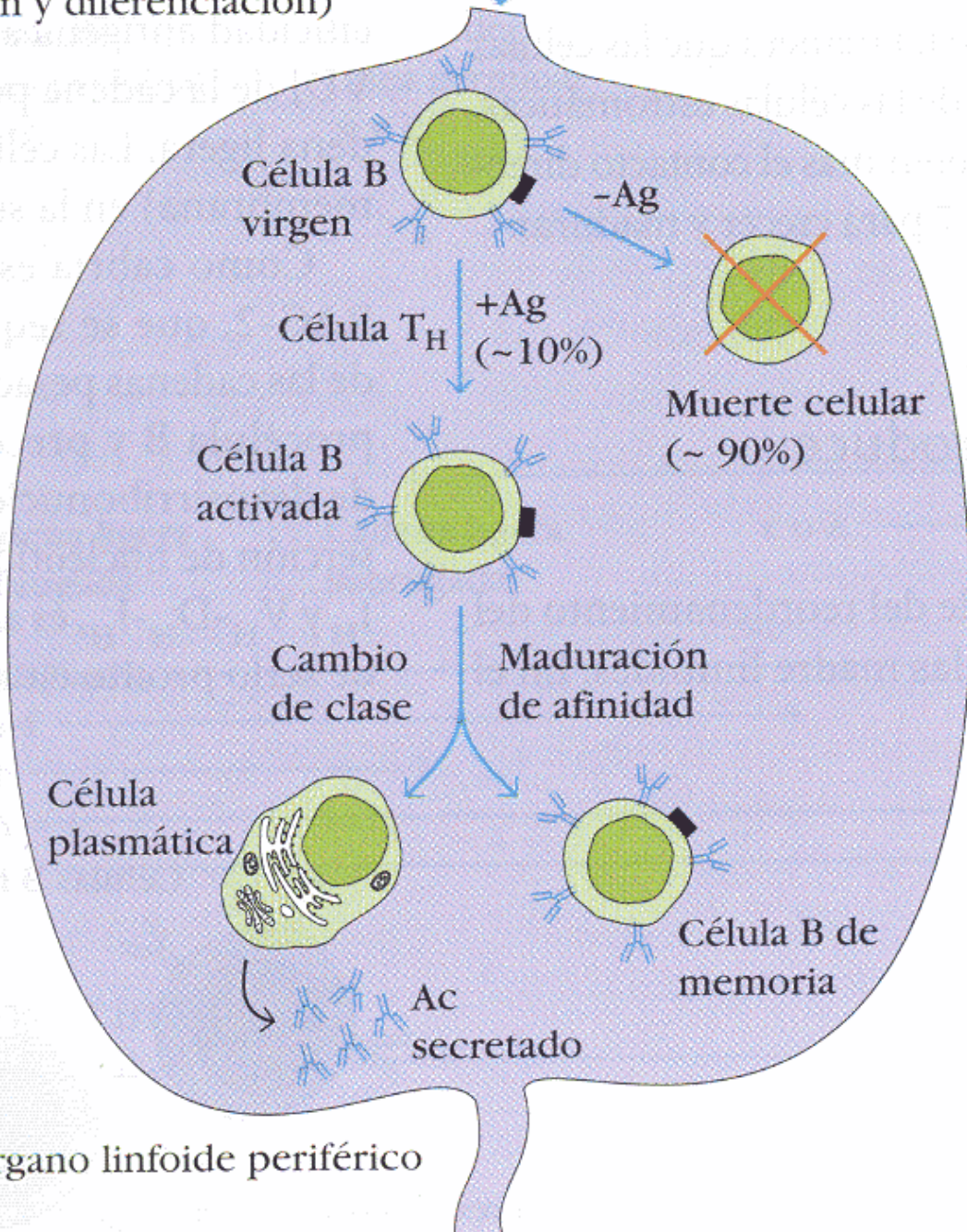


CÉLULAS T DE MEMORIA



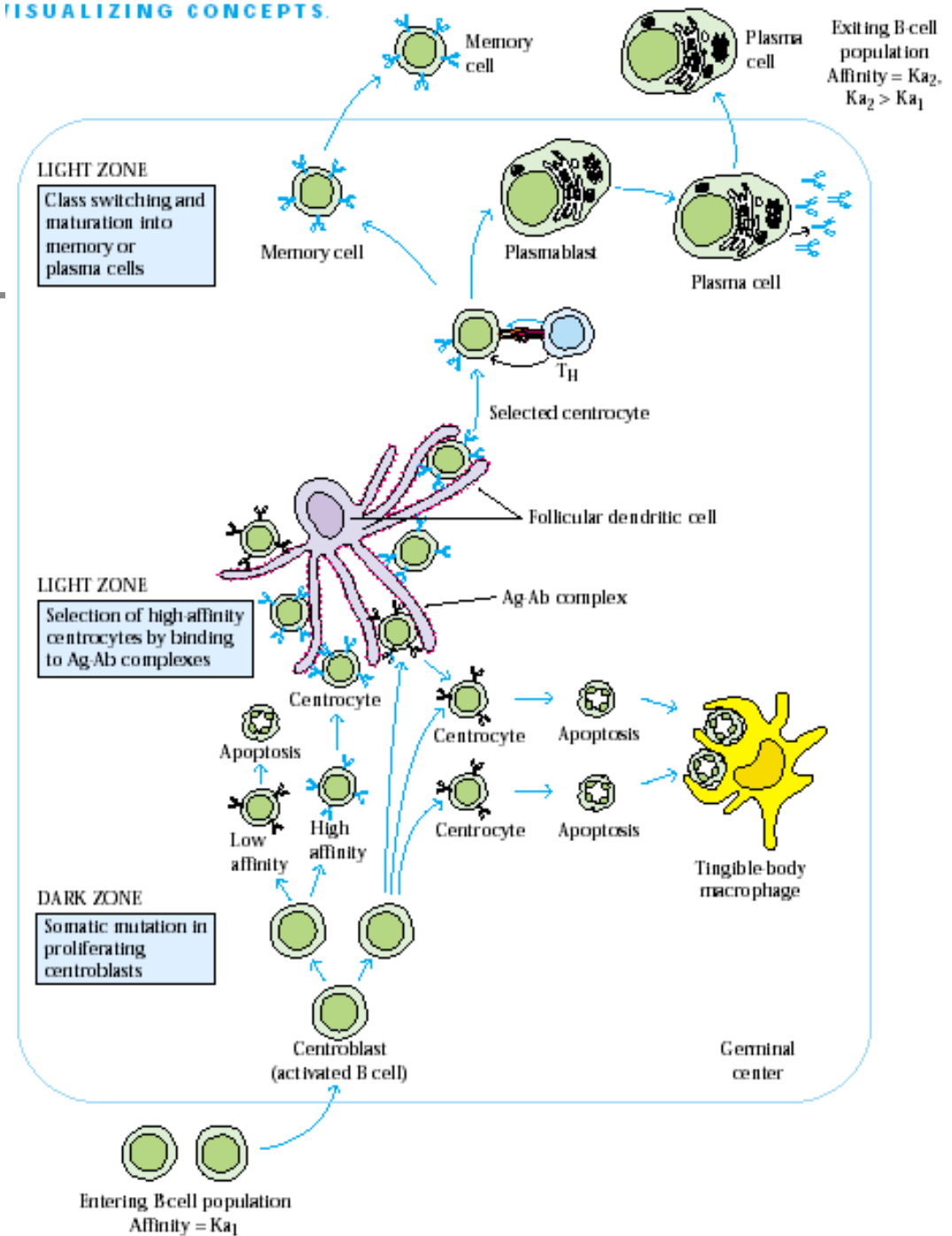
FASE DEPENDIENTE DE ANTÍGENO
(activación y diferenciación)

**CÉLULAS B
DE
MEMORIA**



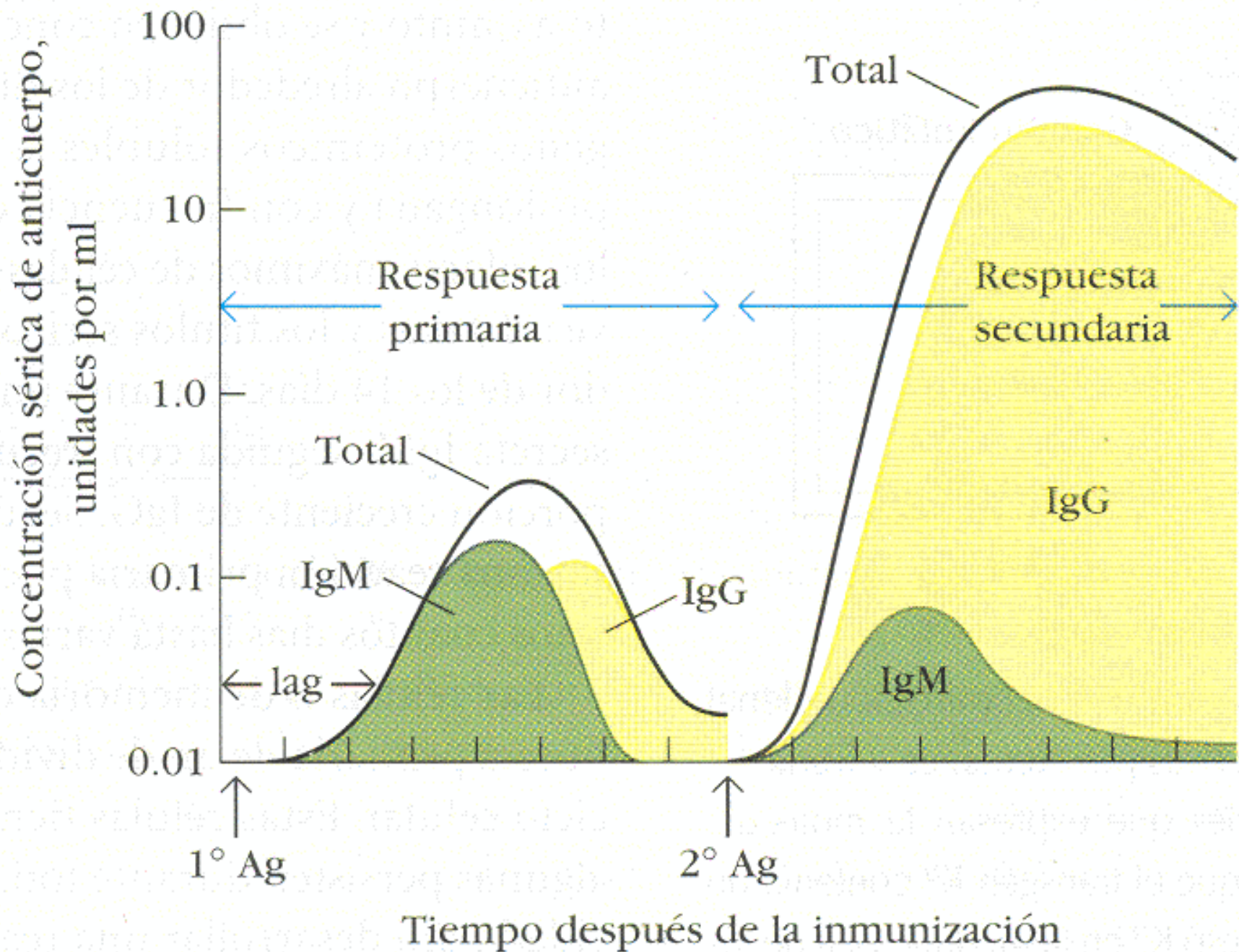
Órgano linfoide periférico

VISUALIZING CONCEPTS.



CÉLULAS B DE MEMORIA Papel de las Células Dendríticas Foliculares





FACTORES EN LA INMUNIZACIÓN

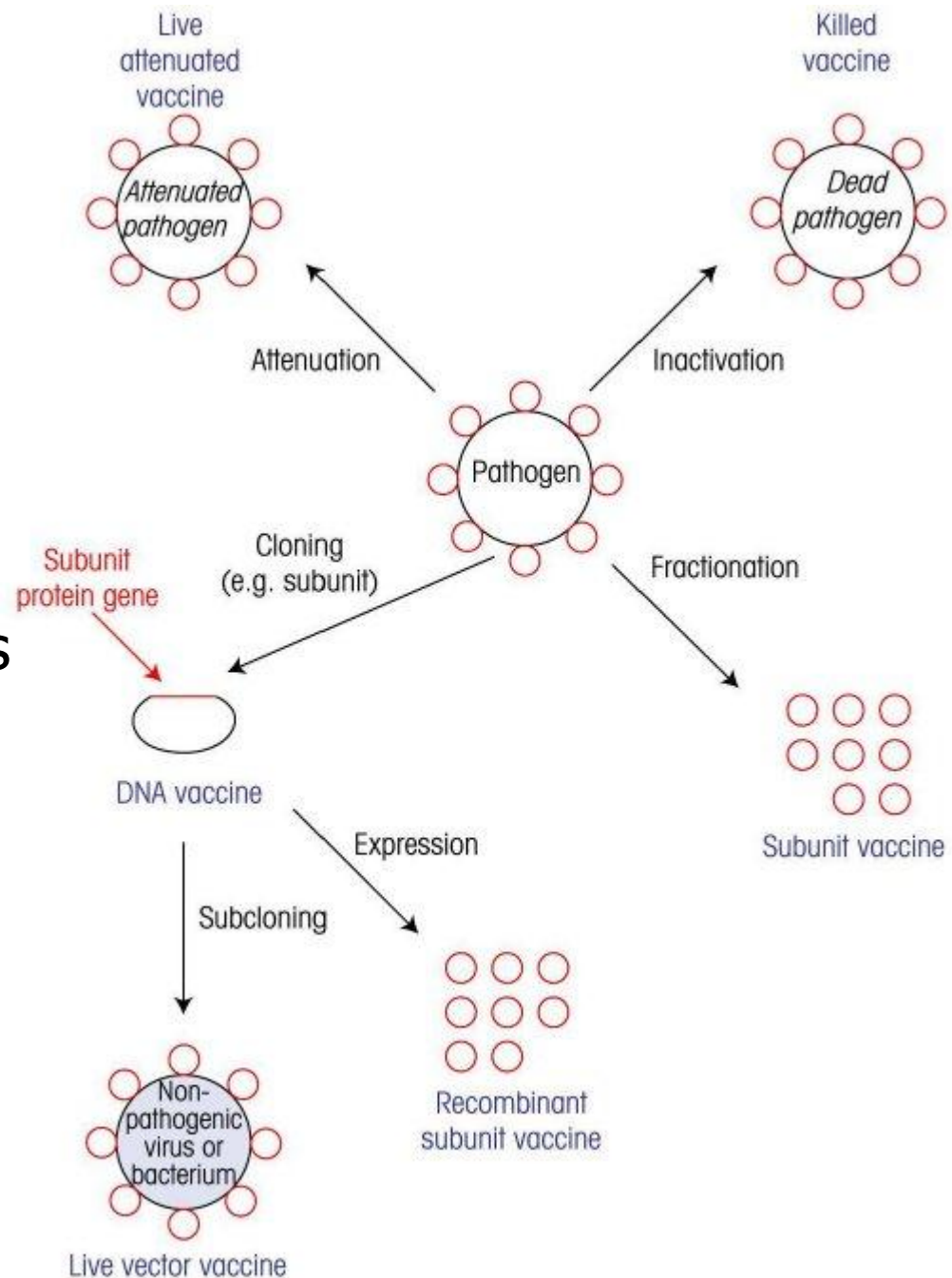
- Tipo de antígeno
- Vía
- Tiempo
- Adyuvantes



TIPO DE ANTÍGENO





- ✓ Microorganismos enteros
- Vivos atenuados
- Muertos inactivados
- ✓ Macromoléculas purificadas
- Subunidades
- Péptidos
- ✓ Ags recombinantes
- ✓ Vectores recombinantes
- ✓ ADN



ESQUEMA DE INMUNIZACIONES PARA NIÑOS Y NIÑAS EN VENEZUELA, AÑO 2015-2016
SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA

VACUNA EDAD →	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-VPO	VPI-VPO	VPI-VPO		VPI-VPO		VPI -VPO		
Anti Difteria, Tétanos y Pertussis (4)		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		dTpa / dT/ TT dTpa / dT/TT
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	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 y/o rango de edad para Administrar esquema básico	 Edad y/o rango de edad para administrar refuerzos	 Edad y/o rango de edad para administrar esquema básico de no tenerlo	 ADMINISTRAR A SANOS Y ALTO RIESGO
 Edad y/o rango de edad para administrar esquema básico	 Edad y/o rango de edad para administrar refuerzos	 Edad y/o rango de edad para administrar esquema básico de no tenerlo	 ADMINISTRAR A SANOS Y ALTO RIESGO

ESQUEMA DE INMUNIZACIONES PARA ADOLESCENTES EN VENEZUELA. AÑO 2015-2016
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)		ALTO RIESGO ESQUEMA MIXTO
Anti Streptococcus pneumoniae 23V (15)		ALTO RIESGO ESQUEMA MIXTO

	Edad y/o rango de edad para Administrar esquema básico		Edad y/o rango de edad para administrar refuerzos		Edad y/o rango de edad para administrar esquema básico de no tenerlo		ADMINISTRAR A SANOS Y ALTO RIESGO
	Administrar esquema básico		administrar refuerzos		administrar esquema básico de no tenerlo		ADMINISTRAR A SANOS Y ALTO RIESGO

Anti Streptococcus pneumoniae 13V (7)		ALTO RIESGO ESQUEMA MIXTO
Anti Meningococo conjugada A/C/Y/W-135 (14)		ALTO RIESGO ESQUEMA MIXTO
Anti Influenza (8)		SERIE

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)

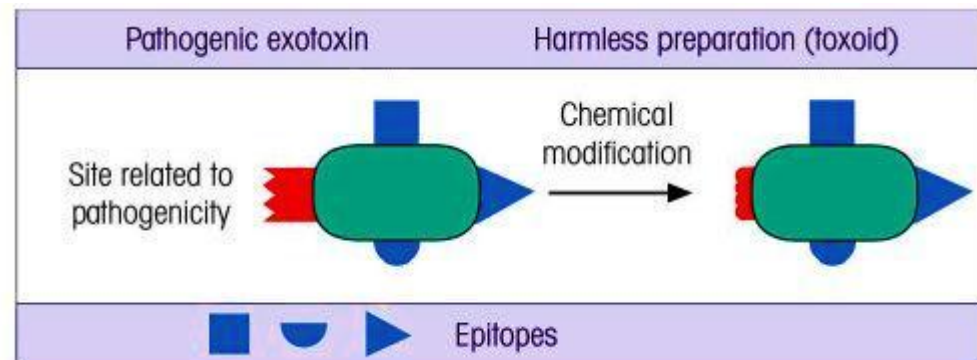
Características	Vacuna Atenuada	Vacuna Inactivada
Producción	Selección de organismos avirulentos por cultivo bajo condiciones adversas o crecimiento en huésped no natural	Patógenos virulentos inactivados por químicos o irradiación con rayos X
Requerimiento de refuerzo	Generalmente una dosis	Requiere 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

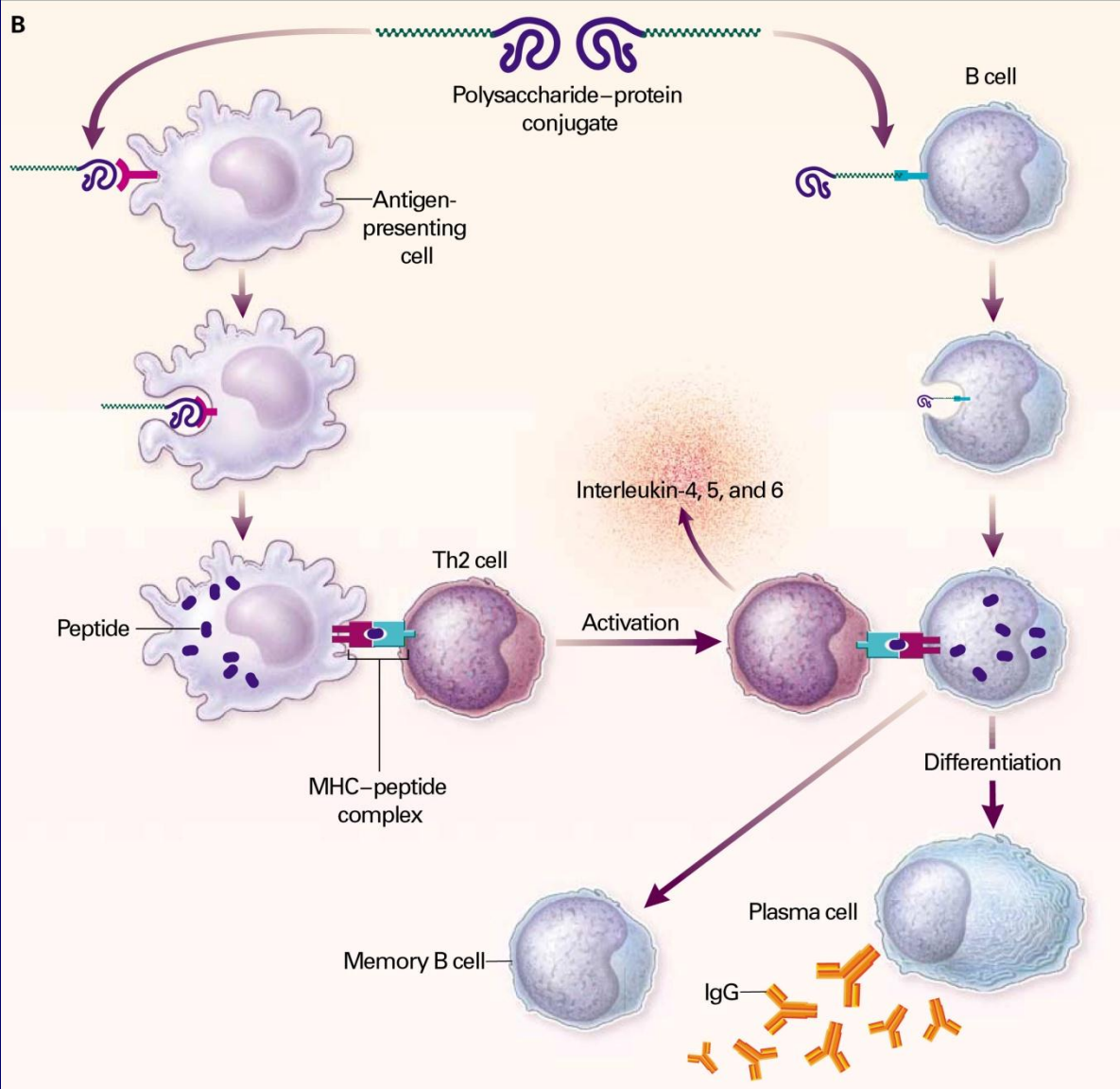
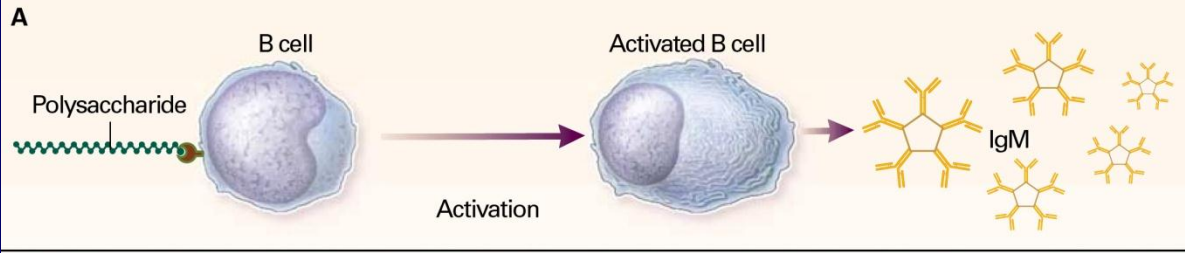
- **Toxoide:** exotoxinas bacterianas purificadas e inactivadas con formaldehido
- Induce anticuerpos antitoxoide neutralizantes
- Contra Difteria y Tétanos





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

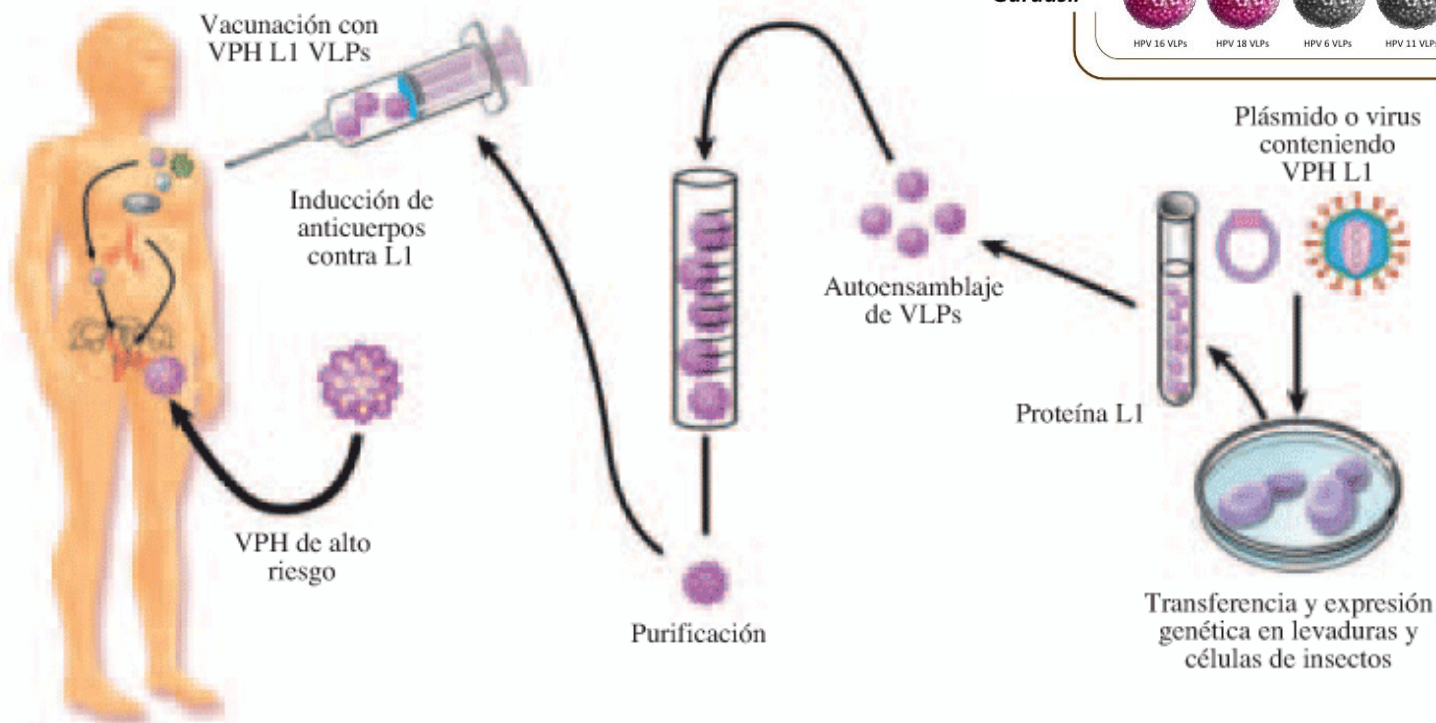
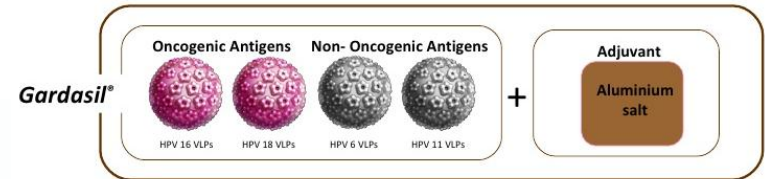


Purificación del Ags VHB recombinante

- Induce la producción de anticuerpos protectores

VACUNAS DE ANTÍGENOS RECOMBINANTES: VACUNA CONTRA VPH

Composition of the two licenced HPV vaccines





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

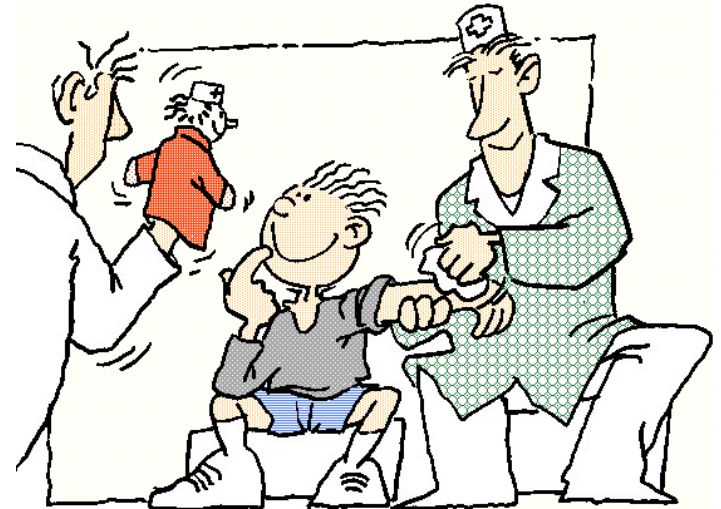
Intramuscular

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

Previenen 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

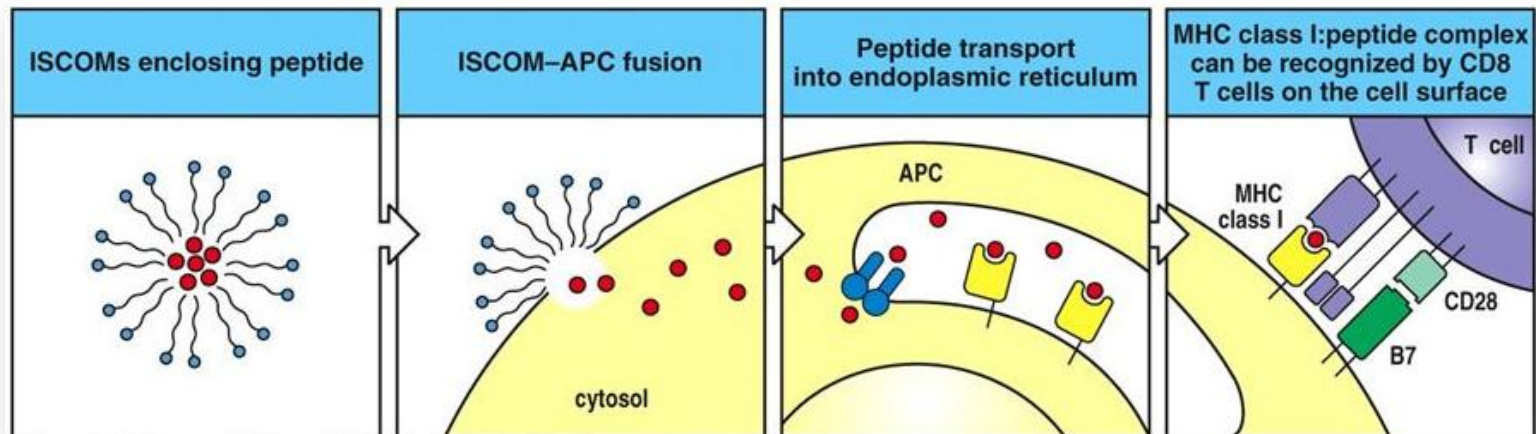
Proteínas de levaduras

ADYUVANTES

- Adyuvante del latín *adjuvare* → que ayuda
- Potencian la respuesta inmune contra un Ag
- Pueden ser:

Sales de aluminio: fosfato, hidróxido

Adyuvante completo o incompleto de Freund, citocinas, bacterias muertas por calor (BCG), complejos inmunoestimulantes ISCOMs, liposomas, virosomas





ADYUVANTES

- EFECTOS de las sales de aluminio:
 - Enlentecen la liberación del Ag
 - Incrementan la ingestión del Ag por las APC y macrófagos
 - Incremento de la proteólisis, aumenta la presentación del Ag
 - Inducen la producción de citocinas Th2 (respuesta humoral)
- 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



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)



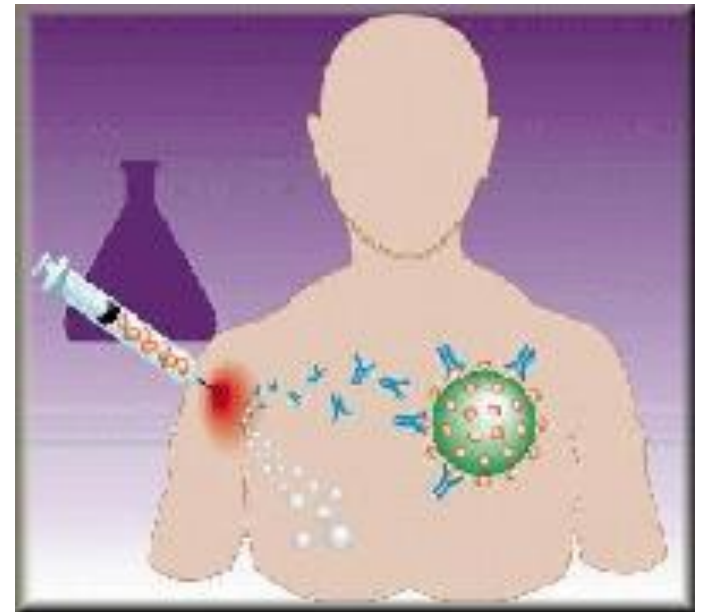
VACUNACIÓN PARA LOS VIAJES AL EXTRANJERO

- 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

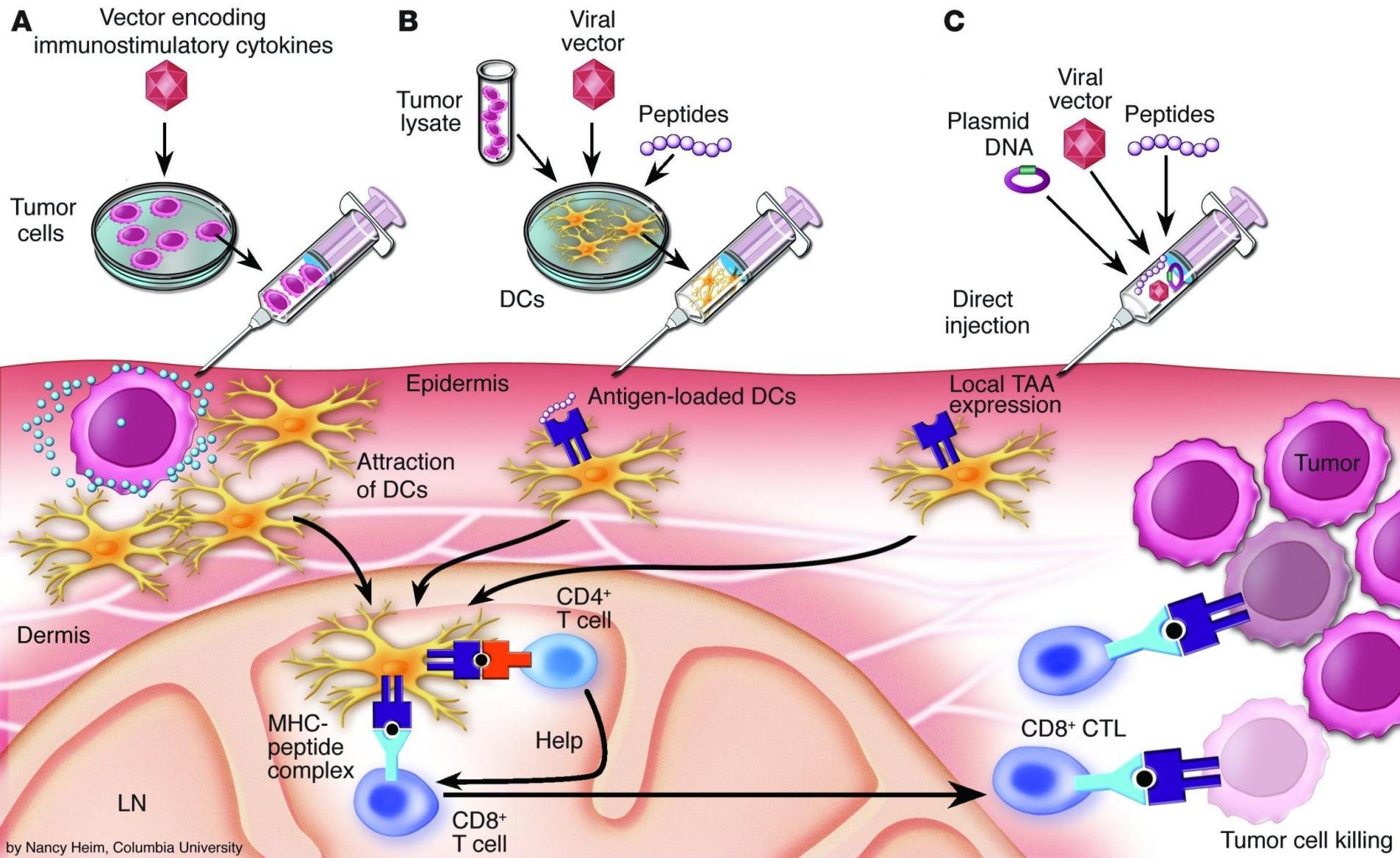
- Mayor comodidad
- Estimulación de RI en las mucosas que no suele estimularse por la aplicación de inyecciones



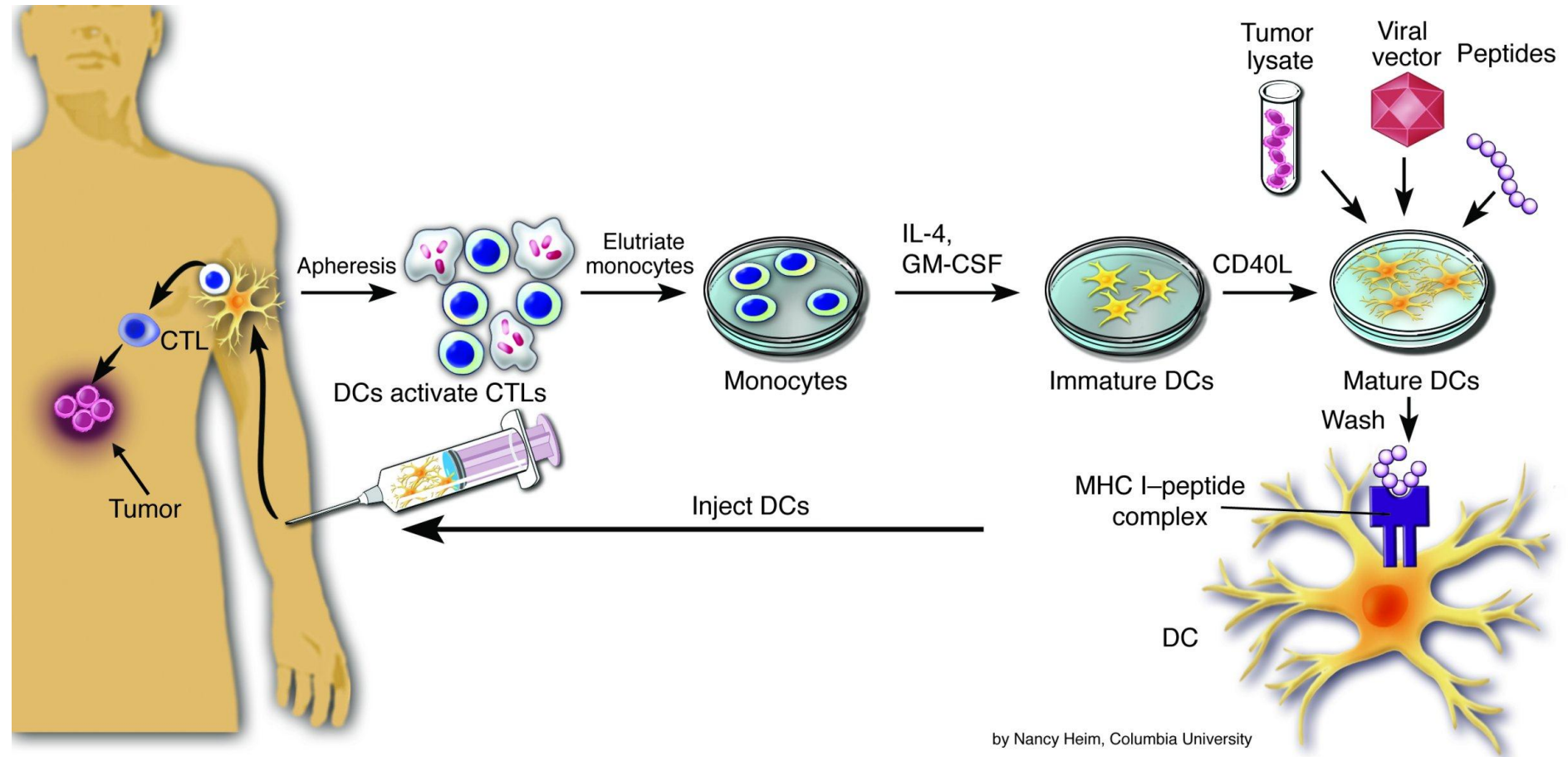
REQUERIMIENTOS

- Presentación adecuada del fármaco
- Uso de adyuvantes especiales

Vacunas contra el cáncer



VACUNAS CON CD





VACUNAS DE VECTORES RECOMBINANTES

- Introducción de genes que codifican Ags de patógenos en virus o bacterias vivas 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
 - Cepa BCG del *mycobacterium bovis*



VACUNAS DE VECTORES RECOMBINANTES

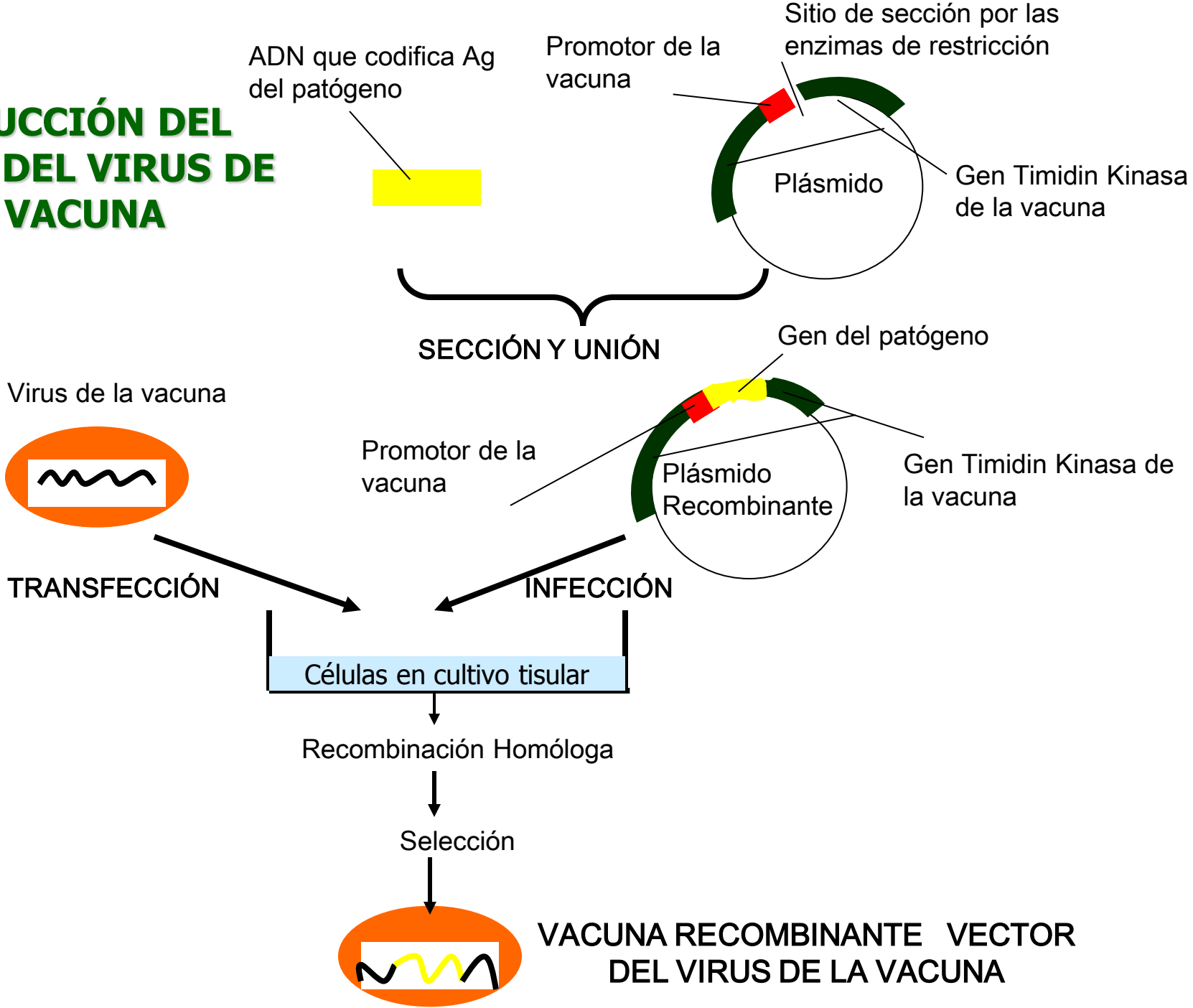
- VENTAJAS:

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

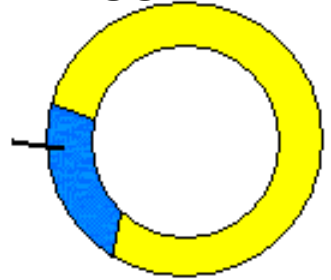
PRODUCCIÓN DEL VECTOR DEL VIRUS DE LA VACUNA



VACUNAS ADN

ADN PLASMÍDICO

ADN que
codifica el Ag

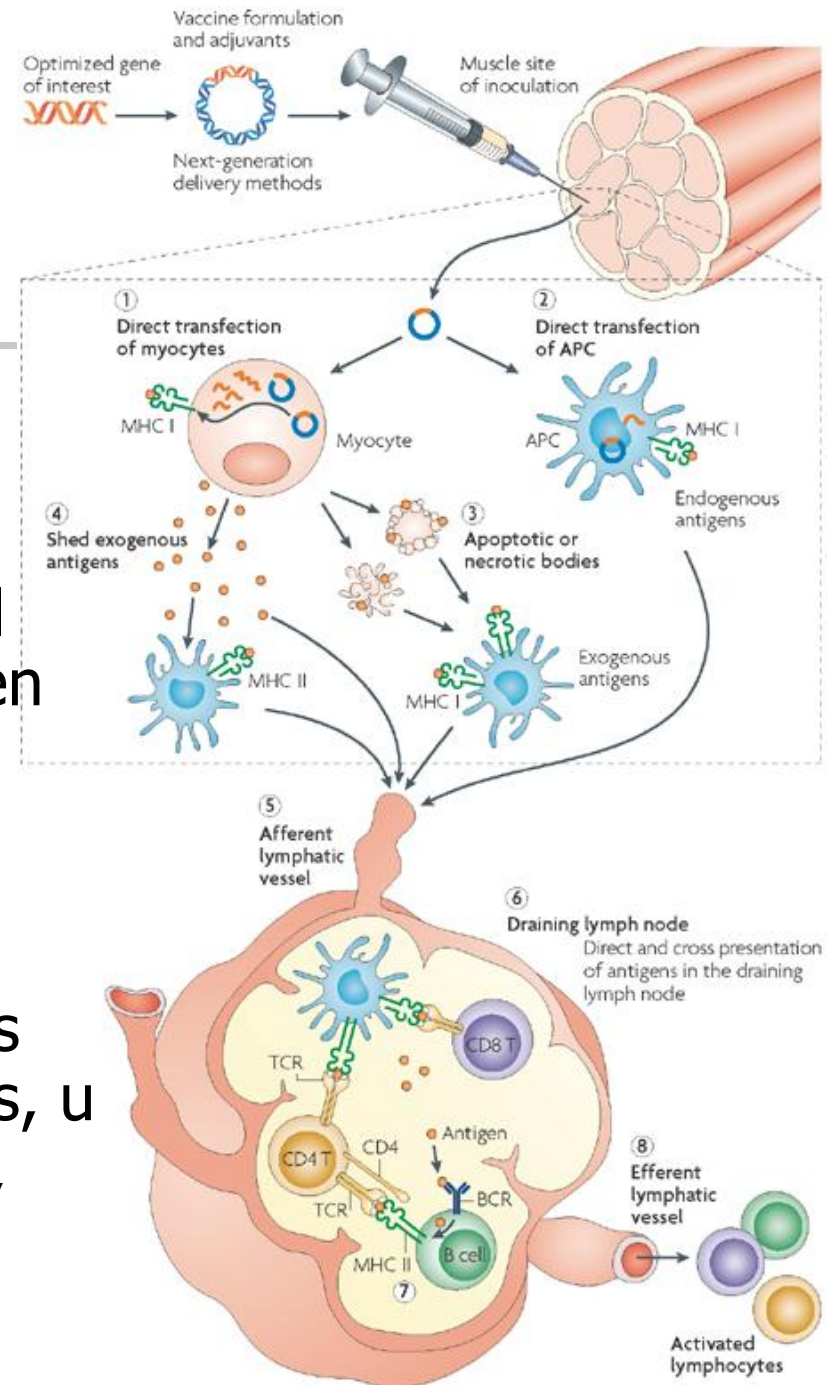


- ADN que codifica proteínas antigénicas del patógeno es insertado en un plásmido
- EL ADN plasmídico es inyectado directamente en el músculo del receptor
- Se genera una respuesta inmune a la proteína antigénica codificada por el ADN plasmídico

VACUNAS ADN

VENTAJAS:

- ✓ **Inducen RI celular y humoral**
- ✓ Los plásmidos bacterianos inducen RI innata por nucleótidos CpG (PAMP) reconocidos por los macrófagos
- ✓ No requieren refrigeración
- ✓ Permite expresar varios antígenos del mismo o diferentes patógenos, u otros que aumentan la RI (citocinas, coestimuladores)





BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ✓ Inmunización frente a infecciones. Librado Ortiz-Ortiz. Revista Médica de la Extensión Portuguesa - ULA. 2009. 3(2): 63-87
- ✓ Inmunología. Fundamentos. Roitt. 11^a edición. Capítulo 13 Vacunas. 318-345