

# **INMUNIZACIONES**

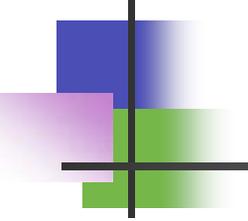
---

**Dra Morella Bouchard**

**IDIC-ULA**

Edward Jenner → vacunación con virus de la viruela en 1796





# OBJETIVO DE LA INMUNIZACIÓN

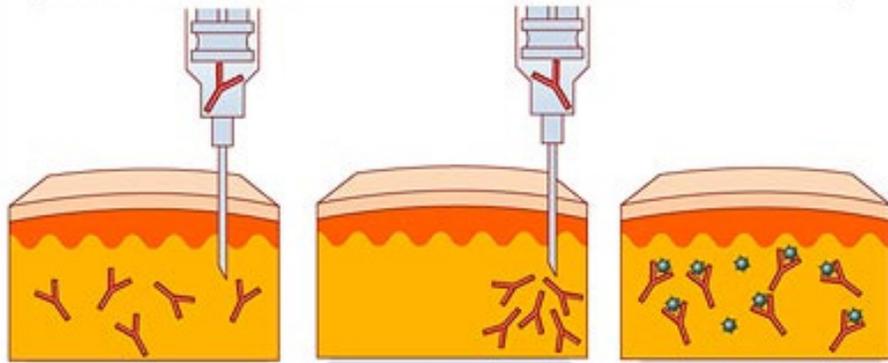
---

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

# TIPOS DE INMUNIZACIÓN

## ■ Inmunización Pasiva

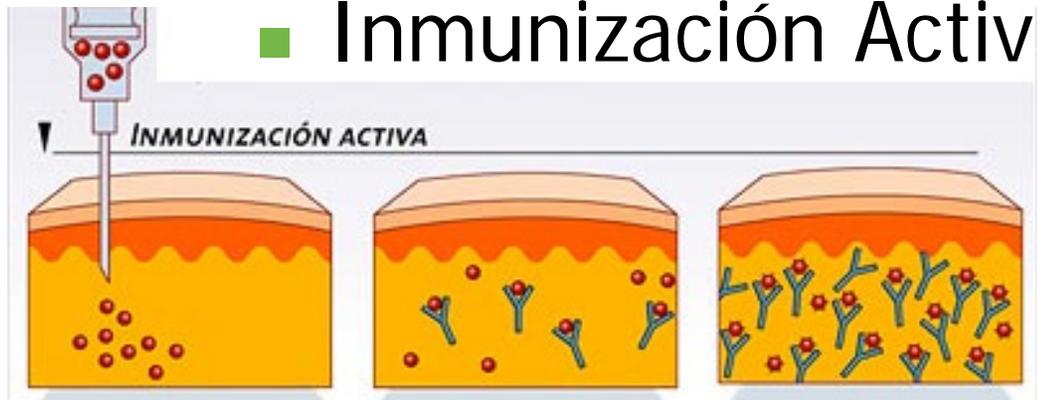
### INMUNIZACIÓN PASIVA



- 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

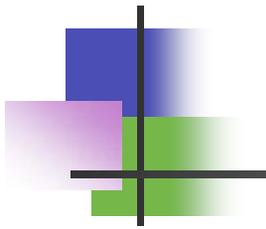
- Inmunidad Activa

Infección Natural

Vacunas

Toxoide

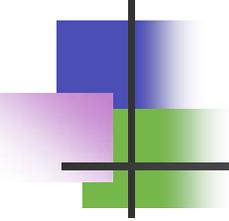




# INDICACIONES PARA EL USO DE INMUNIZACIÓN PASIVA

---

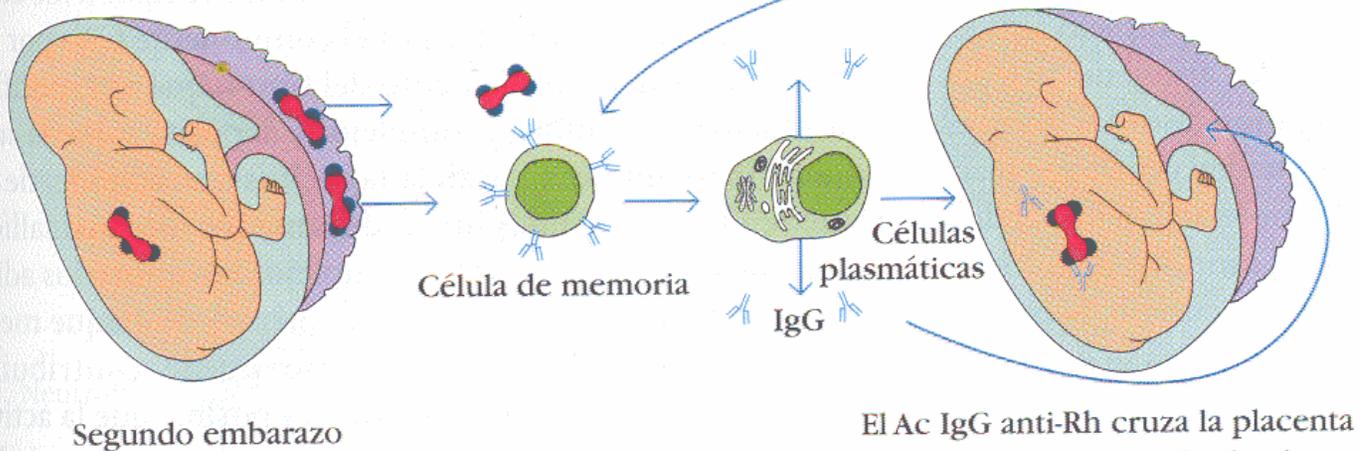
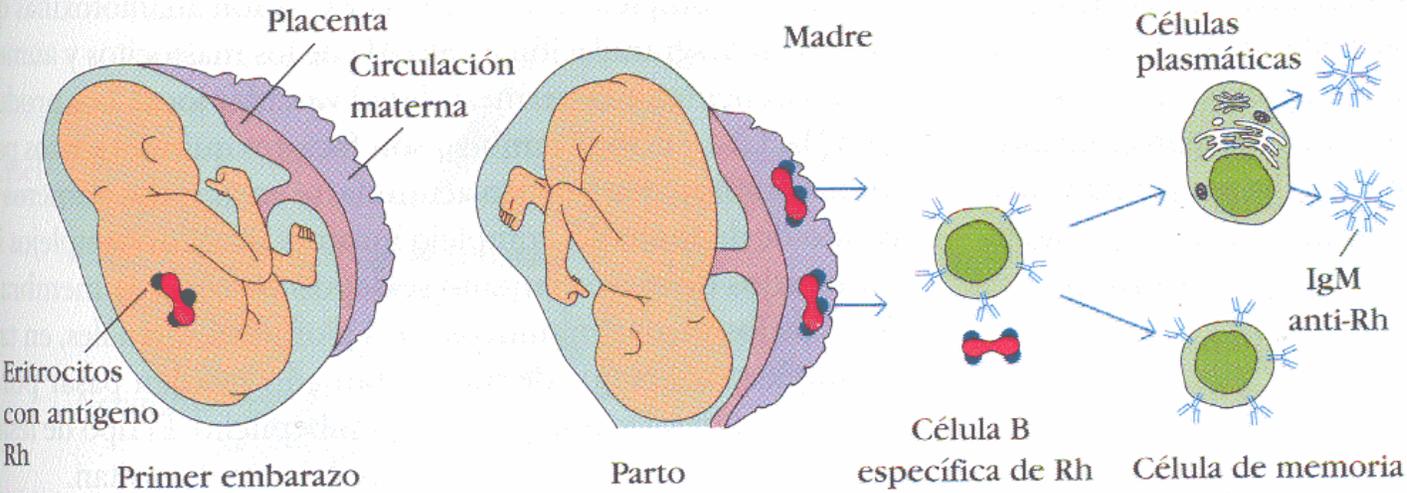
- Deficiencia en la síntesis de anticuerpos por defectos en las células B congénitos o adquiridos
- Exposición a una enfermedad que puede complicarse (ej: individuo con leucemia expuesto a varicela o sarampión)
- Presencia de una enfermedad donde el anticuerpo puede mejorar o ayudar a suprimir los efectos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



# AGENTES UTILIZADOS EN LA INMUNIZACIÓN PASIVA

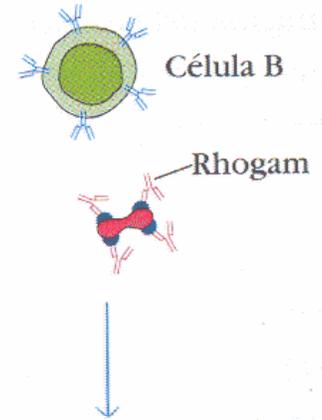
Enfermedad	Agente
Botulismo	Antitoxina equina
Difteria	Antitoxina diftérica equina
Eritroblastosis fetal	Inmunoglobulina Rho (D)
Hepatitis A y B	Gammaglobulina Humana
Hipogammaglobulinemia	Gammaglobulina Humana
Mordedura de serpiente	Antiveneno equino
Picadura de araña viuda negra	Antiveneno de viuda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

## DESARROLLO DE ERITROBLASTOSIS FETAL (SIN RHOGAM)



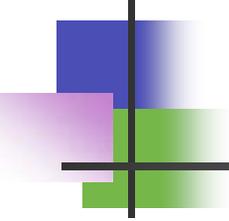
## PREVENCIÓN (CON RHOGAM)

Madre (tratada con Rhogam)



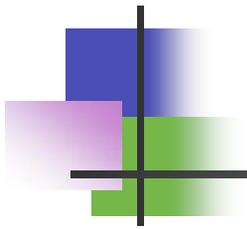
Previene la activación de las células B y la formación de células de memoria

# 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

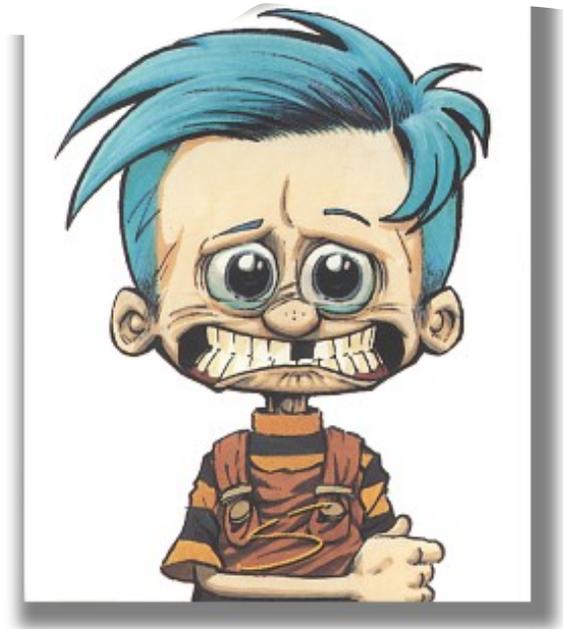
Ig E específica contra el anticuerpo pasivo

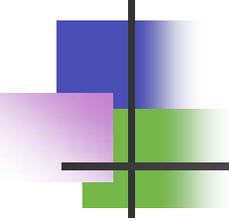
- Enfermedad del suero

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

# INMUNIZACIÓN ACTIVA

- VACUNAS



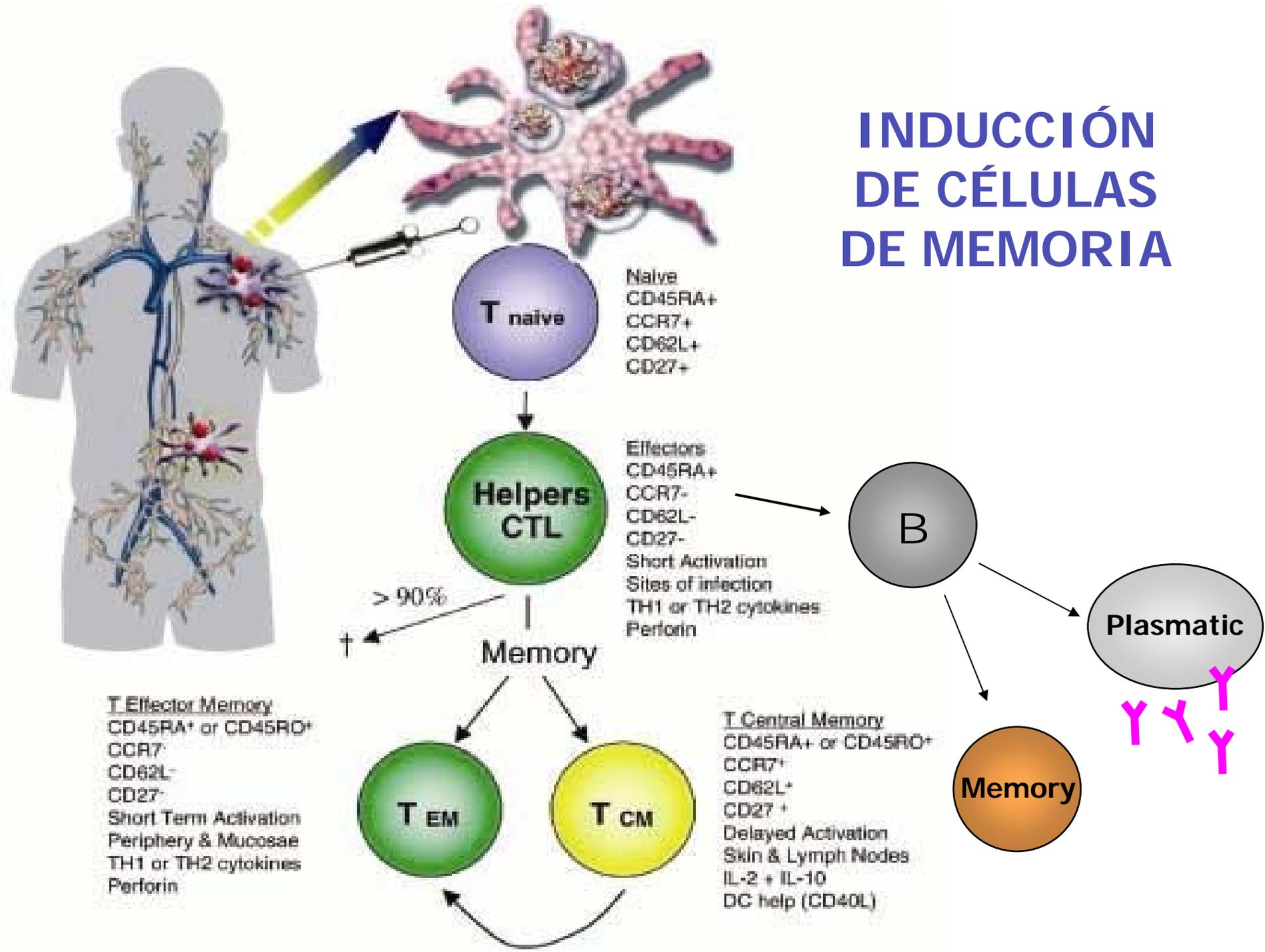


# CARACTERÍSTICAS DE UNA VACUNA EFECTIVA

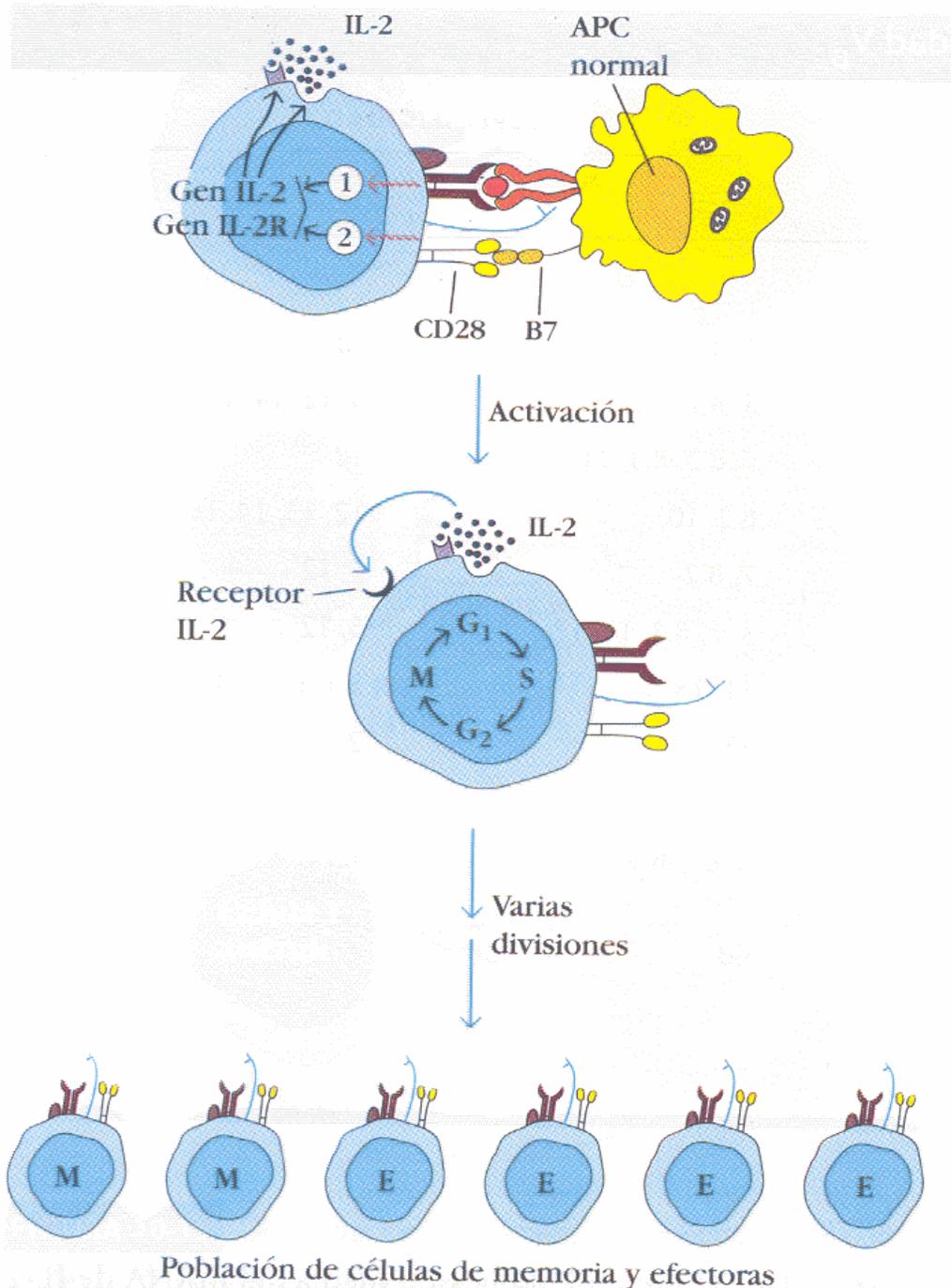
---

- 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

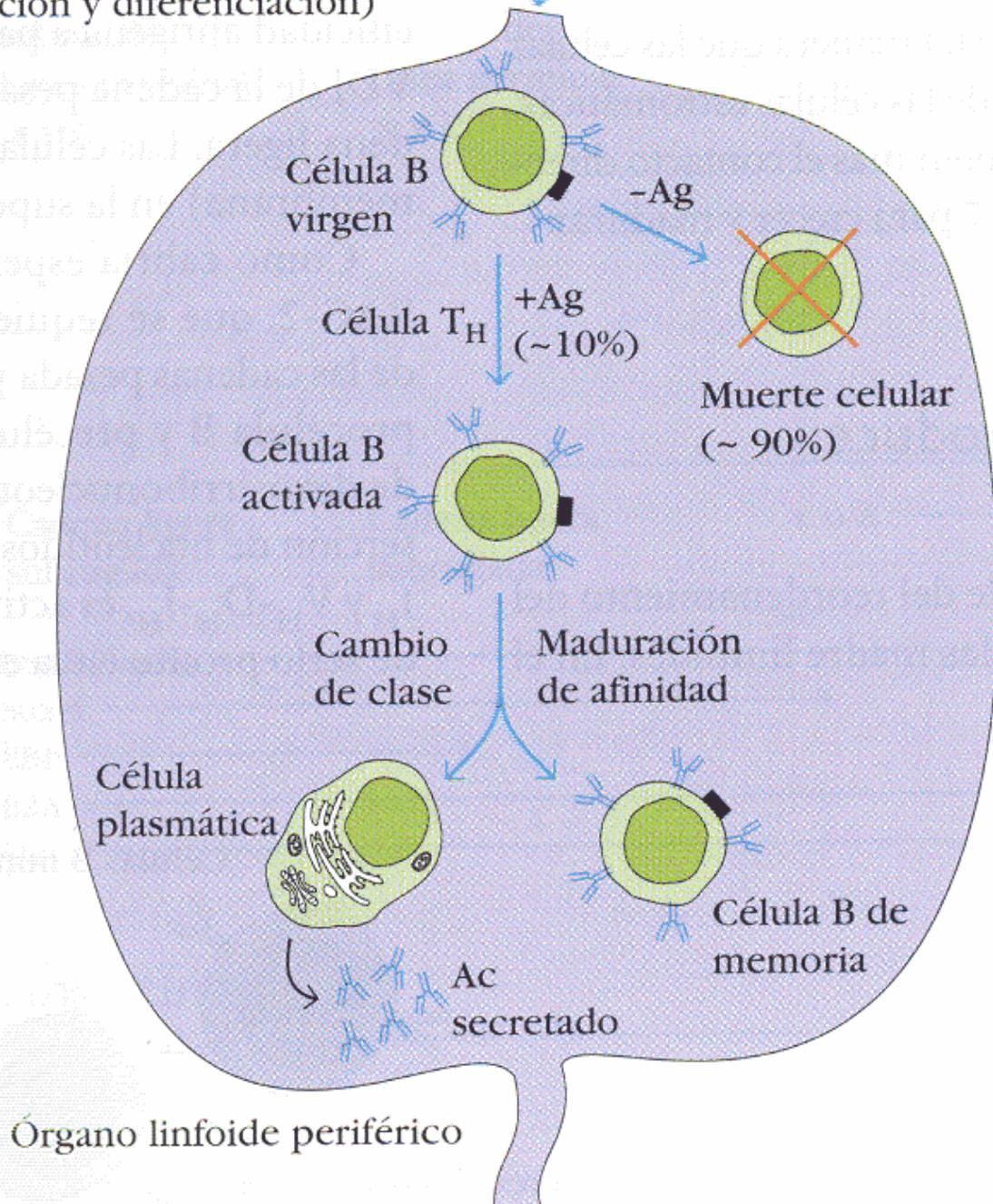
# INDUCCIÓN DE CÉLULAS DE MEMORIA



# CÉLULAS T DE MEMORIA



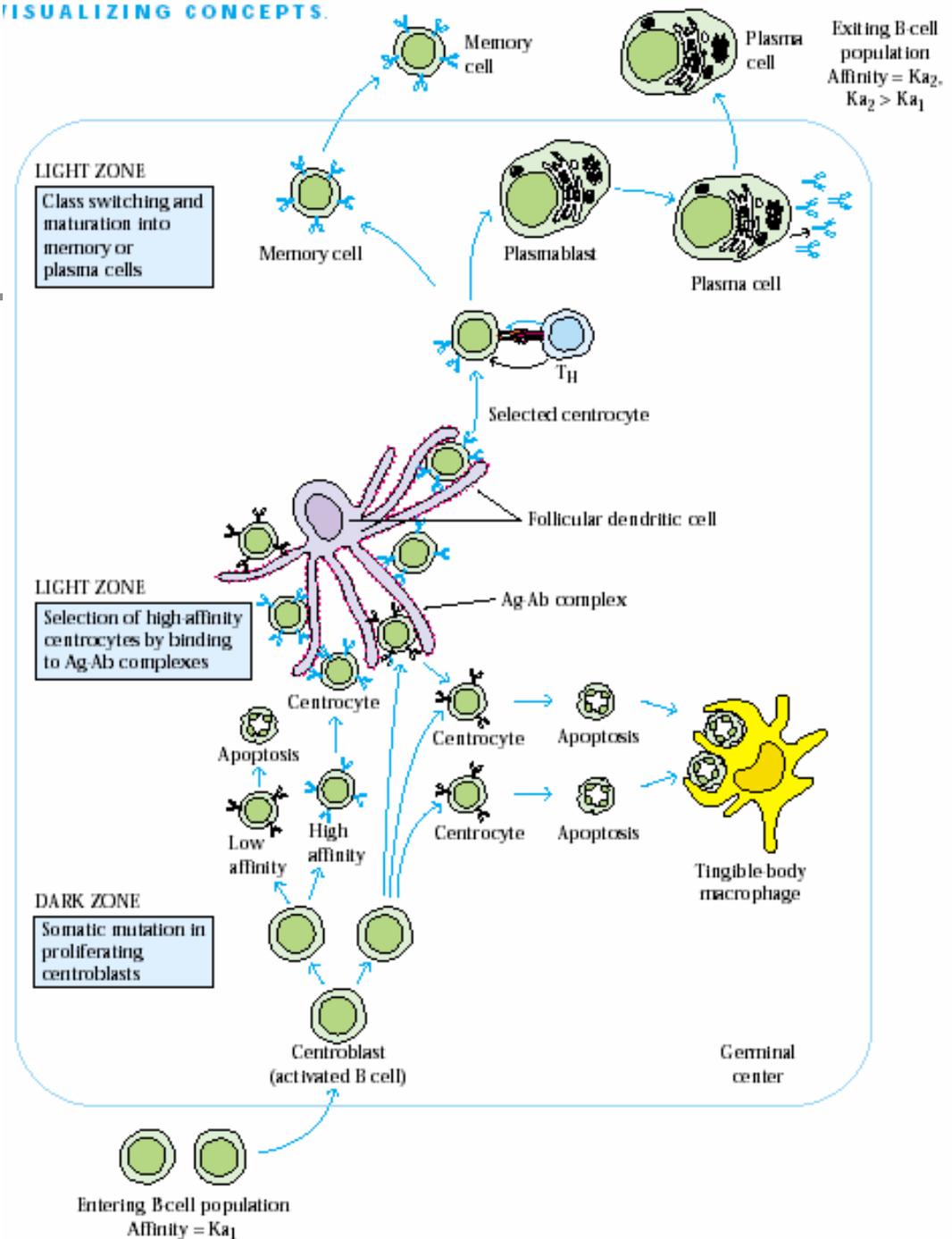
**FASE DEPENDIENTE DE ANTÍGENO**  
(activación y diferenciación)

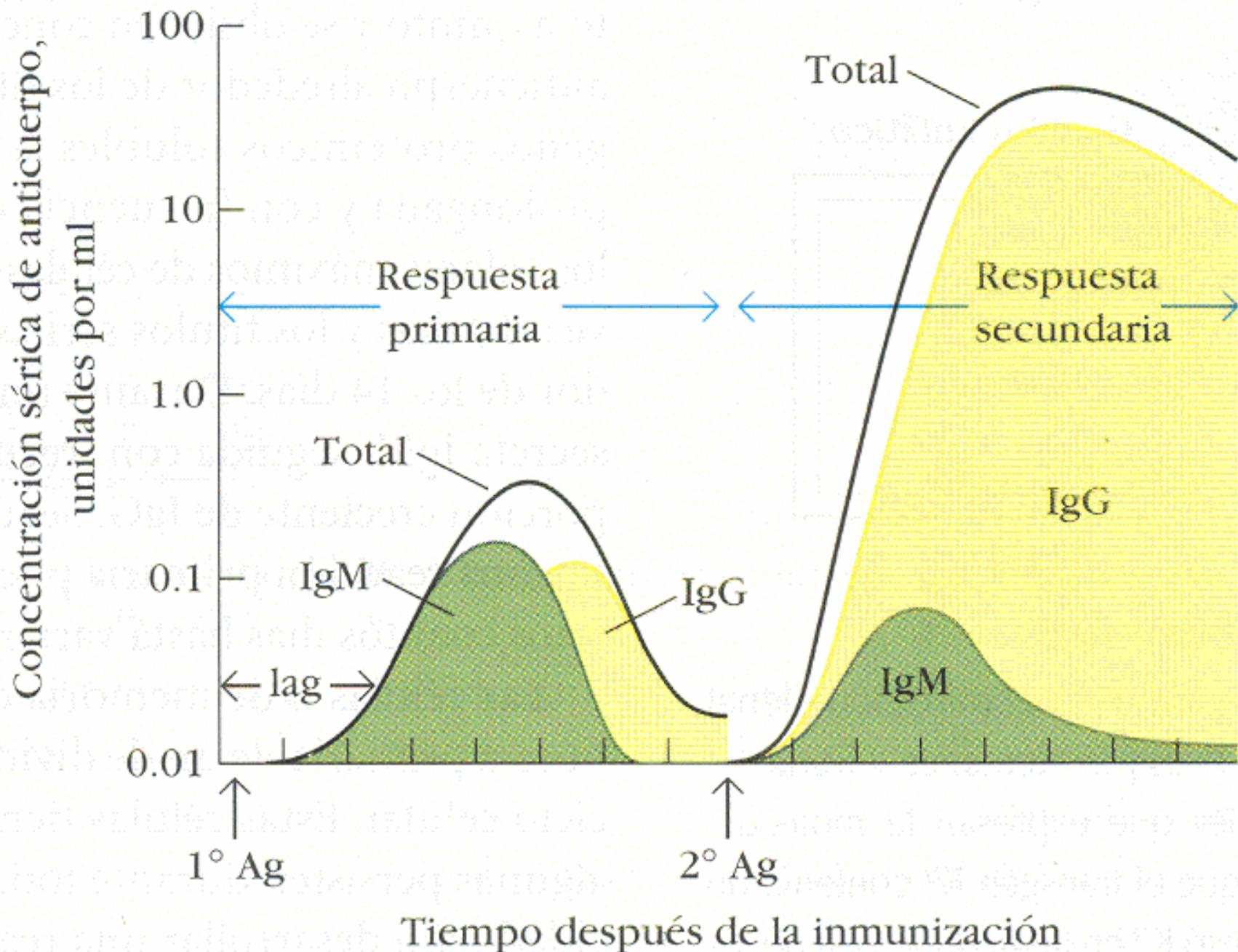


**CÉLULAS B  
DE  
MEMORIA**

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

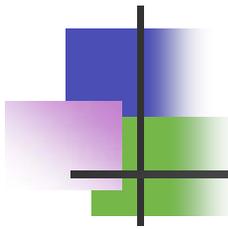
Enfermedad o Patógeno	Tipo de Vacuna	Enfermedad o Patógeno	Tipo de Vacuna
<b>Organismos Enteros</b>		<b>Macromoléculas Purificadas</b>	
<b><i>Bacterias</i></b>		<b><i>Toxoides</i></b>	
Anthrax	Inactivado	Difteria	Exotoxina inactivada
Cólera	Inactivado	Tétano	Exotoxina inactivada
Pertussis	Inactivado		
Tuberculosis	Vivo atenuado BCG	<b><i>Polisacárido capsular</i></b>	
Tifoidea	Vivo atenuado	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Polisacárido+ proteína acarreadora
<b><i>Virus</i></b>		<i>Neisseria meningitidis</i>	Polisacárido
Fiebre Amarilla	Vivo atenuado	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23 polisacáridos capsulares distintos
Hepatitis A	Inactivado	<b><i>Antígeno de Superficie</i></b>	
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

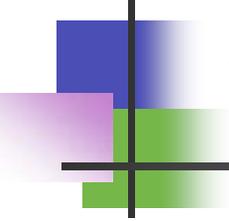
Enfermedad o Patógeno	Tipo de Vacuna	Enfermedad o Patógeno	Tipo de Vacuna
<b>Organismos Enteros</b>		<b>Macromoléculas Purificadas</b>	
<b><i>Bacterias</i></b>		<b><i>Toxoides</i></b>	
Anthrax	Inactivado	Difteria	Exotoxina inactivada
Cólera	Inactivado	Tétano	Exotoxina inactivada
Pertussis	Inactivado		
Tuberculosis	Vivo atenuado BCG	<b><i>Polisacárido capsular</i></b>	
Tifoidea	Vivo atenuado	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Polisacárido+ proteína acarreadora
<b><i>Virus</i></b>		<i>Neisseria meningitidis</i>	Polisacárido
Fiebre Amarilla	Vivo atenuado	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23 polisacáridos capsulares distintos
Hepatitis A	Inactivado	<b><i>Antígeno de Superficie</i></b>	
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

---

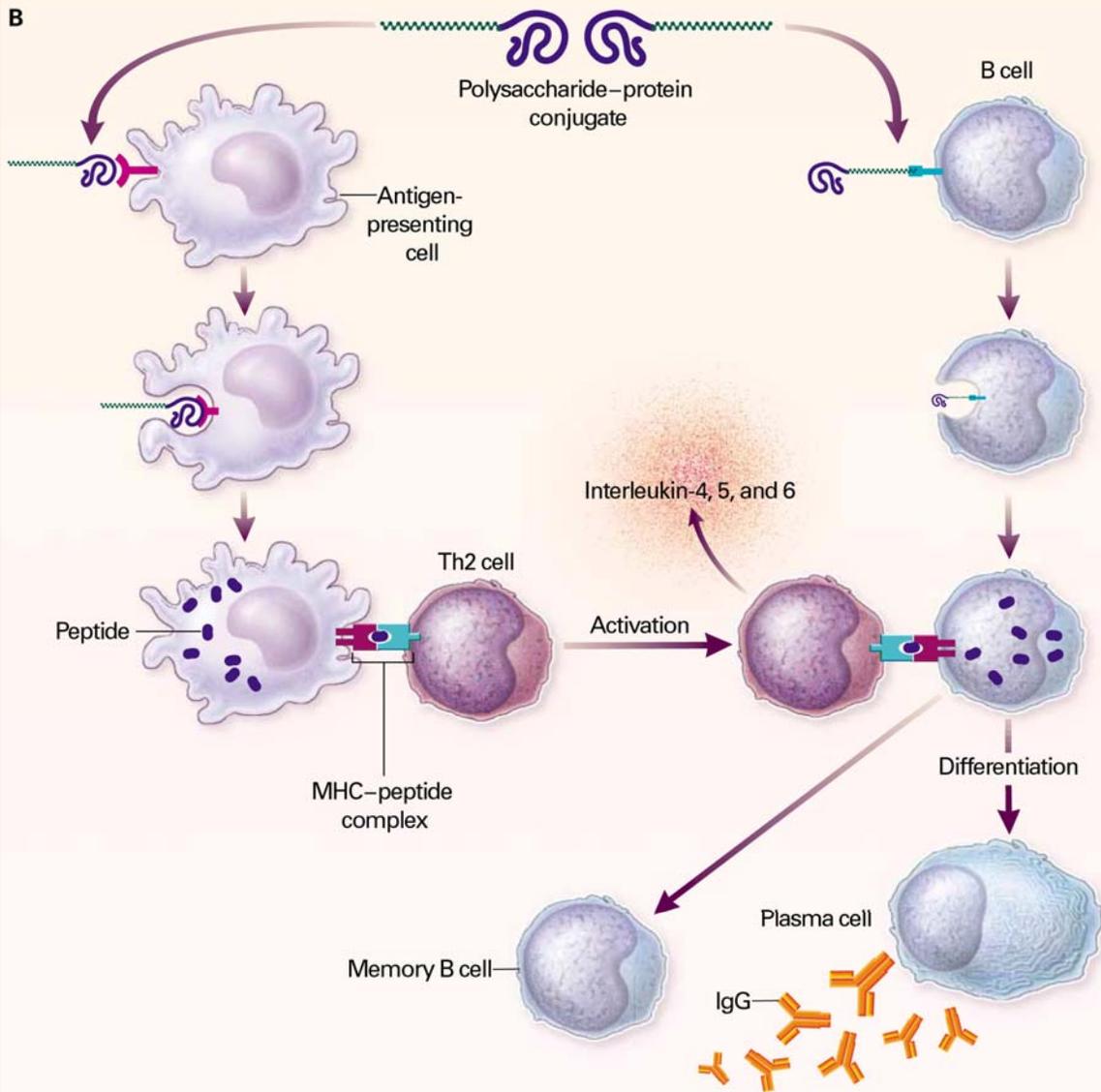
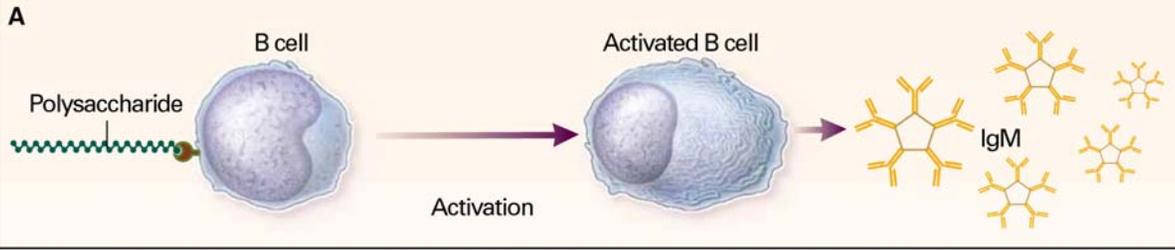
- La purificación de exotoxinas bacterianas e inactivación con formaldehído forman el **toxóide**
- Induce anticuerpos antitoxóide capaces de unirse a la toxina y neutralizar sus efectos
- Contra Difteria y Tétanos



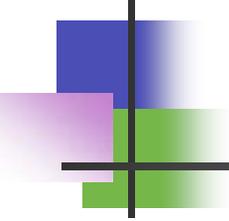
# VACUNAS DE POLISACÁRIDOS

---

- 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

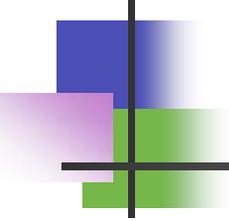


La célula es fraccionada por alta presión, liberando el  
Ags VHB recombinante



Purificación del Ags VHB recombinante

- Induce la producción de anticuerpos protectores



# 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

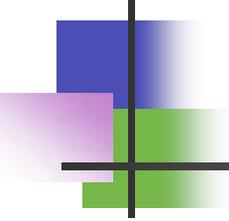
Subcutánea



- Intranasal

- Oral

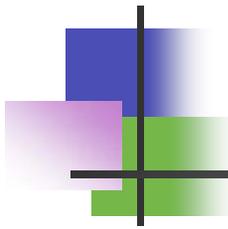




# TIEMPO

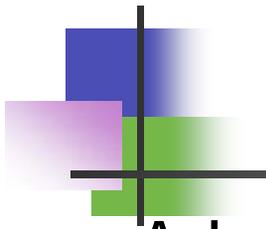
---

- 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:

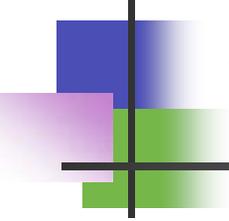
<b>Preservativos</b> Previene la contaminación bacteriana o fúngica	Timerosal Fenol, Fenoxietanol
<b>Adyuvantes</b> Incrementan la respuesta inmune Ag específica	Sales de aluminio
<b>Aditivos</b> Estabilizan los virus vivos atenuados	Gelatina Albúmina humana
<b>Residuos</b> Usadas durante el proceso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



# ADYUVANTES

---

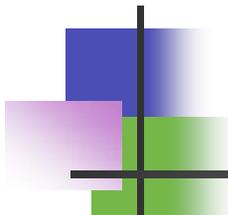
- Adyuvante del latín *adjuvare* → que ayuda
- Potencian la respuesta inmune contra un Ag
- Pueden ser: sales de aluminio, citoquinas, aceites, bacterias muertas por calor
- EFECTOS de las sales de aluminio:
  - Enlentecen la liberación del Ag
  - Incrementan la ingestión del Ag por las APC
  - Inducen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



# REACCIONES ADVERSAS DE LAS VACUNAS

---

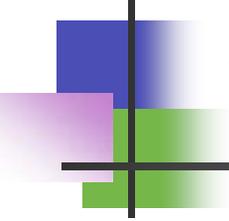
	TEMPRANAS	TARDIAS
LOCALES	Eritema, edema, dolor en el sitio de inyección	Ulceración, cicatriz
GENERALES	Fiebre, llanto prolongado, síncope, convulsiones, hipotonía, anafilaxia	Encefalitis, encefalopatía, daño cerebral



# REACCIONES ADVERSAS DE LAS VACUNAS

---

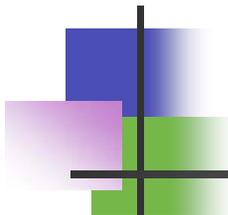
- **Reacciones de hipersensibilidad tipo I**  
Aparece a los 30 min de aplicada la inyección  
Producida por la presencia de IgE específica  
Reacciones tipo urticaria, anafilaxia
- **Reacciones de hipersensibilidad tipo III**  
Aparece entre las 6 y 24 horas  
Producida por depósito de complejos inmunes
- **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

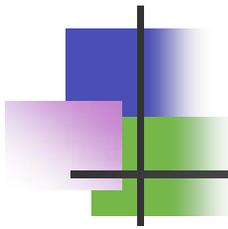
---

## x 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

## x 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)

# Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 Through 6 Years—United States • 2009

For those who fall behind or start late, see the catch-up schedule

Vaccine ▼	Age ►	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19–23 months	2–3 years	4–6 years
Hepatitis B <sup>1</sup>		HepB	HepB		see footnote 1	HepB						
Rotavirus <sup>2</sup>				RV	RV	RV <sup>2</sup>						
Diphtheria, Tetanus, Pertussis <sup>3</sup>				DTaP	DTaP	DTaP	see footnote 3	DTaP				DTaP
<i>Haemophilus influenzae</i> type b <sup>4</sup>				Hib	Hib	Hib <sup>4</sup>		Hib				
Pneumococcal <sup>5</sup>				PCV	PCV	PCV		PCV			PPSV	
Inactivated Poliovirus				IPV	IPV			IPV				IPV
Influenza <sup>6</sup>								Influenza (Yearly)				
Measles, Mumps, Rubella <sup>7</sup>								MMR		see footnote 7		MMR
Varicella <sup>8</sup>								Varicella		see footnote 8		Varicella
Hepatitis A <sup>9</sup>								HepA (2 doses)			HepA Series	
Meningococcal <sup>10</sup>											MCV	

 Range of recommended ages

 Certain high-risk groups

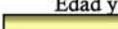
This schedule indicates the recommended ages for routine administration of currently licensed vaccines, as of December 1, 2008, for children aged 0 through 6 years. Any dose not administered at the recommended age should be administered at a subsequent visit, when indicated and feasible. Licensed combination vaccines may be used whenever any component of the combination is indicated and other components are not contraindicated and if approved by the Food and Drug Administration for that dose of

the series. Providers should consult the relevant Advisory Committee on Immunization Practices statement for detailed recommendations, including high-risk conditions: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm>. Clinically significant adverse events that follow immunization should be reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Guidance about how to obtain and complete a VAERS form is available at <http://www.vaers.hhs.gov> or by telephone, 800-822-7967.

**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 VPI*		VPO o VPI**		
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**

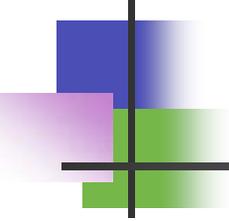
Los pacientes que no hayan sido inmunizados a la edad recomendada, deberán recibir el esquema en cualquier momento, respetando las indicaciones y contraindicaciones específicas para cada vacuna.

**FIGURE 1. Recommended adult immunization schedule by vaccine and age group — United States, 2009**

VACCINE ▼	AGE GROUP ▶	19–26 years	27–49 years	50–59 years	60–64 years	≥65 years
Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap) <sup>1,*</sup>		Substitute 1-time dose of Tdap for Td booster; then boost with Td every 10 yr				Td booster every 10 yrs
Human papillomavirus (HPV) <sup>2,*</sup>		3 doses (females)				
Varicella <sup>3,*</sup>		2 doses				
Zoster <sup>4</sup>					1 dose	
Measles, mumps, rubella (MMR) <sup>5,*</sup>		1 or 2 doses		1 dose		
Influenza <sup>6,*</sup>		1 dose annually				
Pneumococcal (polysaccharide) <sup>7,8</sup>		1 or 2 doses				1 dose
Hepatitis A <sup>9,*</sup>		2 doses				
Hepatitis B <sup>10,*</sup>		3 doses				
Meningococcal <sup>11,*</sup>		1 or more doses				

\*Covered by the Vaccine Injury Compensation Program.

For all persons in this category who meet the age requirements and who lack evidence of immunity (e.g., lack documentation of vaccination or have no evidence of prior infection)
  Recommended if some other risk factor is present (e.g., on the basis of medical, occupational, lifestyle, or other indications)
  No recommendation



# VACUNACIÓN PARA LOS VIAJES AL EXTRANJERO

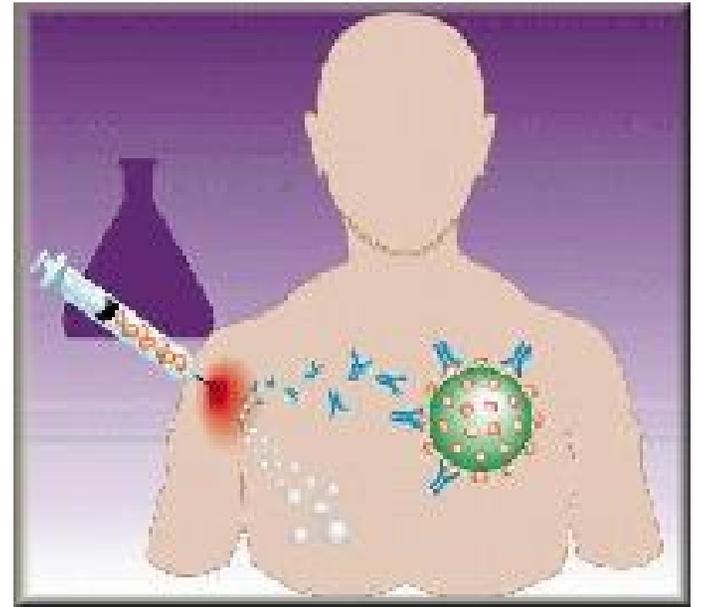
---

- 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

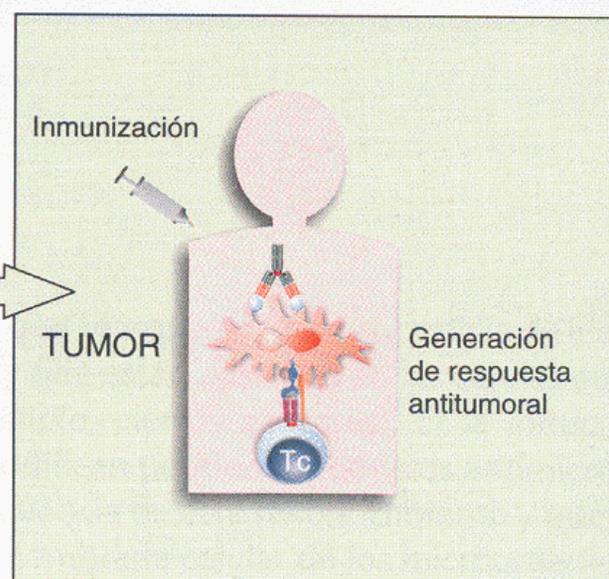
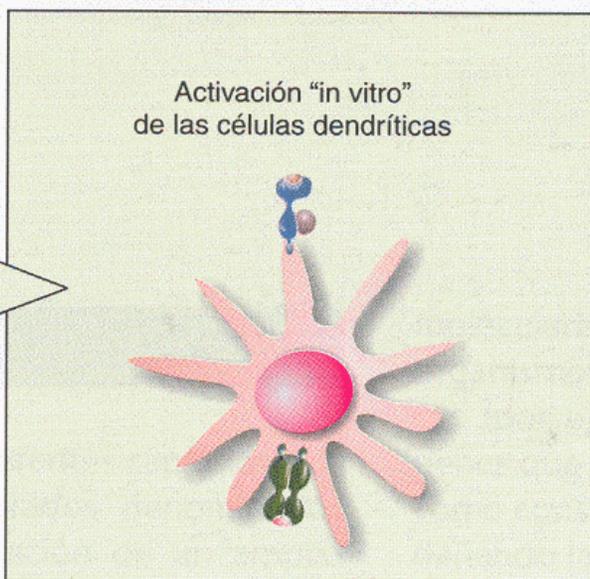
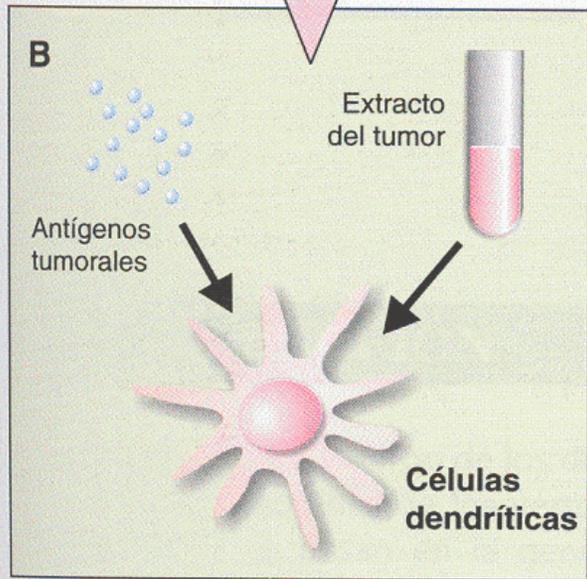
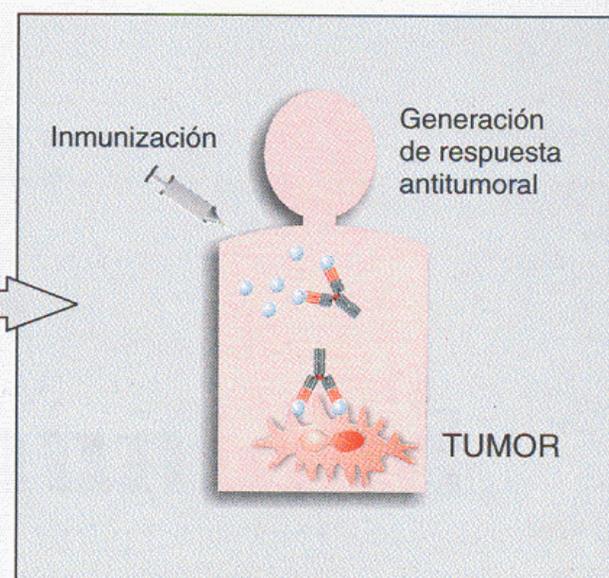
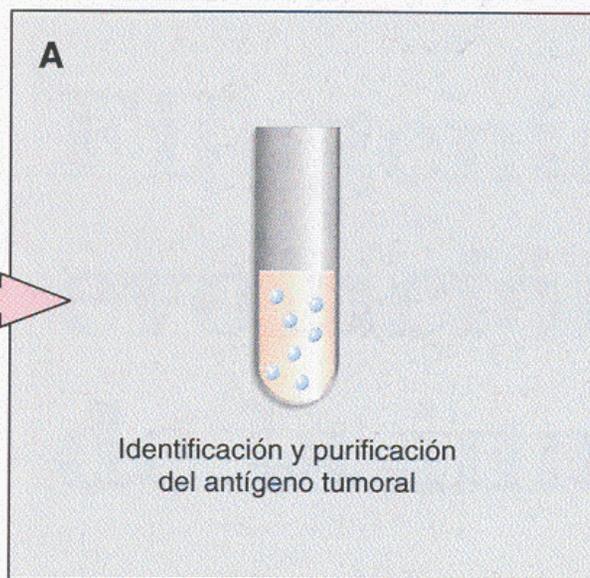
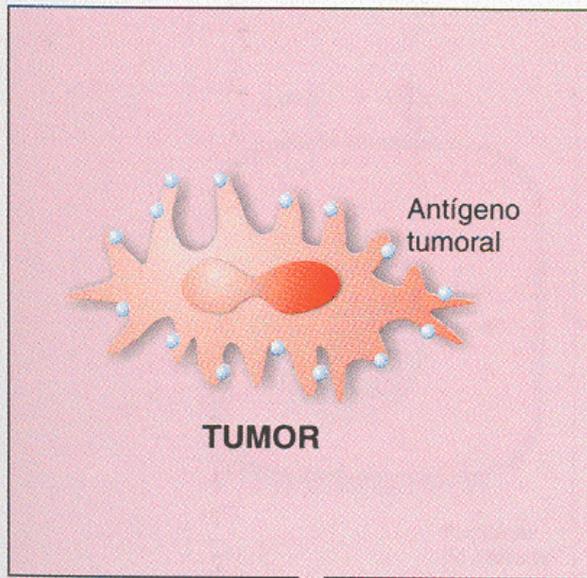
- Mayor comodidad
- Estimulación de RI en las mucosas que no suele estimularse por la aplicación de inyecciones

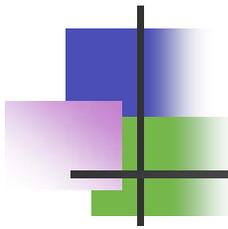


## REQUERIMIENTOS

- Presentación adecuada del fármaco
- Uso de adyuvantes especiales

# VACUNAS ANTITUMORALES

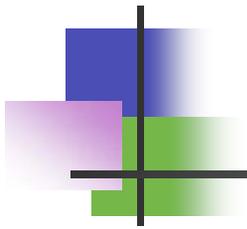




# VACUNAS DE VECTORES RECOMBINANTES

---

- 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

---

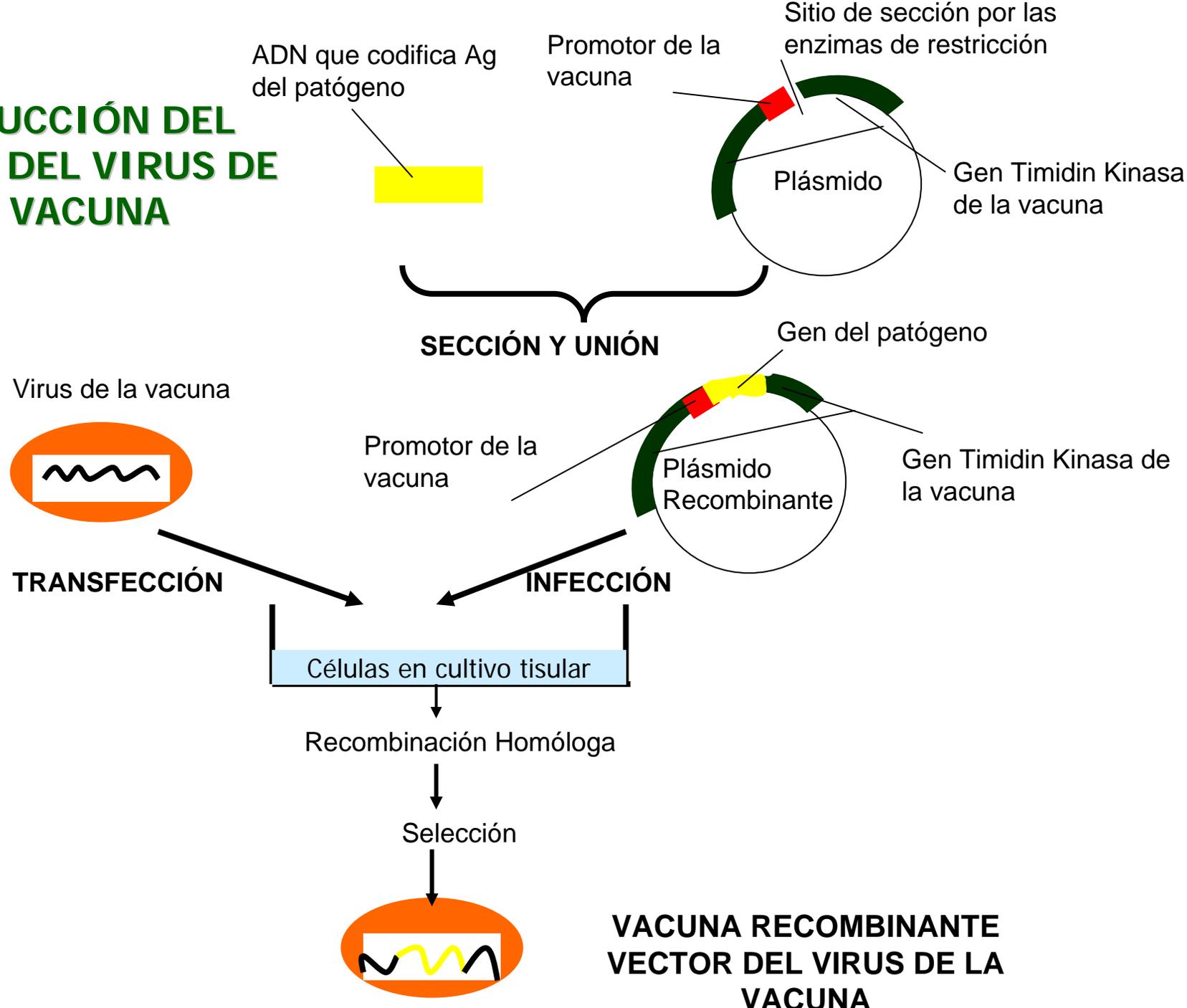
- VENTAJAS:

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

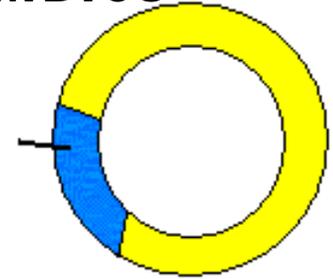
# PRODUCCIÓN DEL VECTOR DEL VIRUS DE LA VACUNA



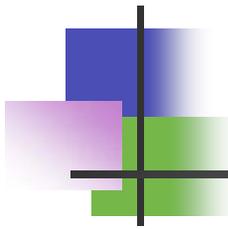
# VACUNAS ADN

## 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

---

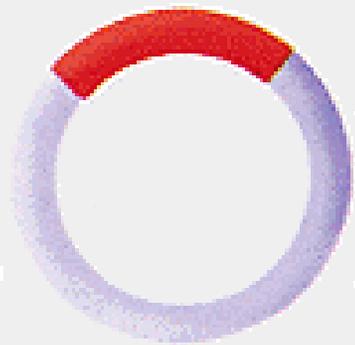
## ■ VENTAJAS:

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)



CPA PORTADORA  
DEL MHC  
DE CLASE I

GUALQUIER  
CELULA

PROTEINA RECIEN  
SINTETIZADA

DEGRADACION

ARNm

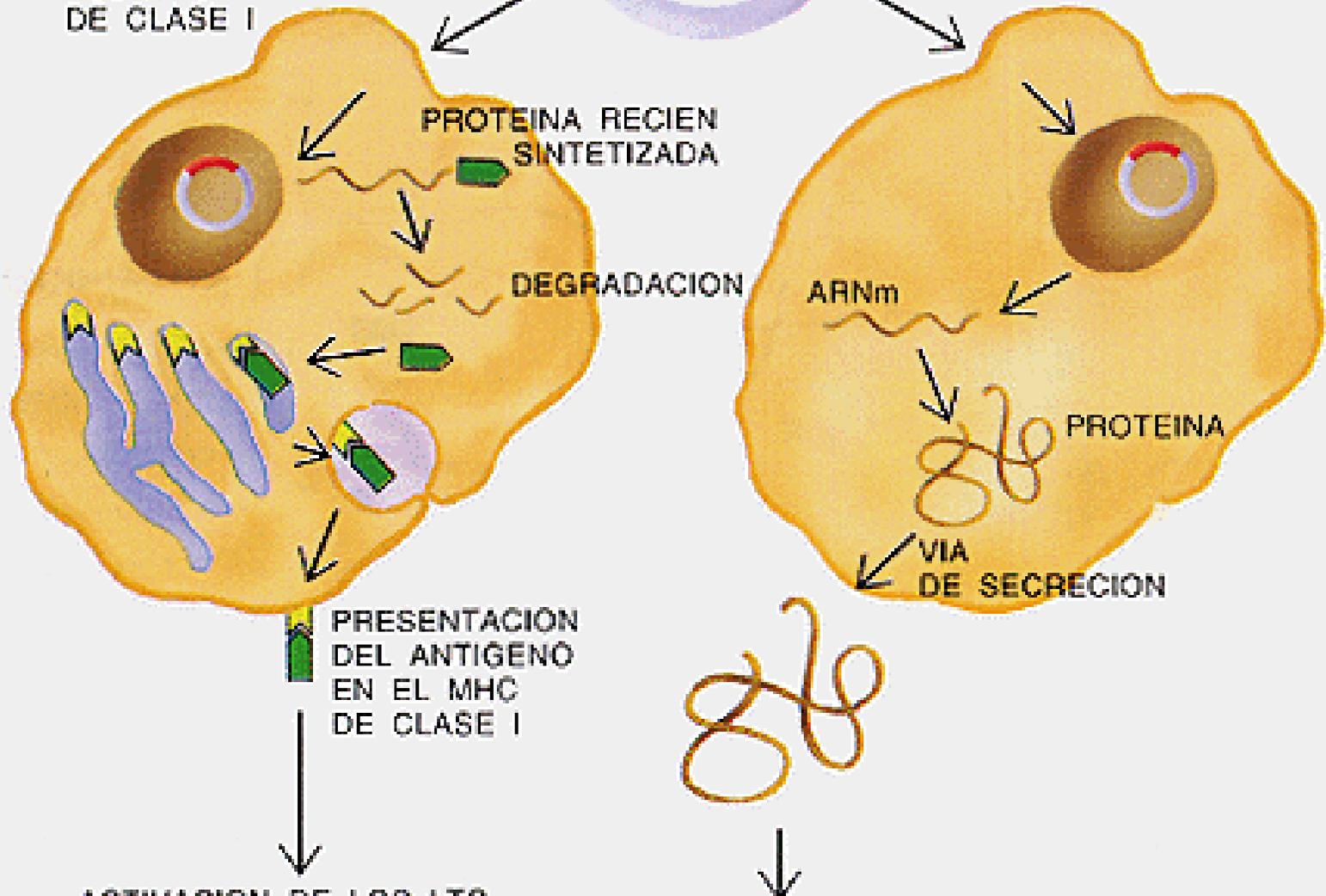
PROTEINA

VIA  
DE SECRECION

PRESENTACION  
DEL ANTIGENO  
EN EL MHC  
DE CLASE I

ACTIVACION DE LOS LTC

PRODUCCION DE ANTICUERPOS





# 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