

# **INMUNIZACIONES**

---

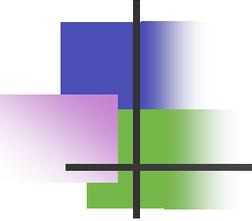
**Dra Morella Bouchard**

IDIC-ULA

✓ Variolización

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





# OBJETIVO DE LA INMUNIZACIÓN

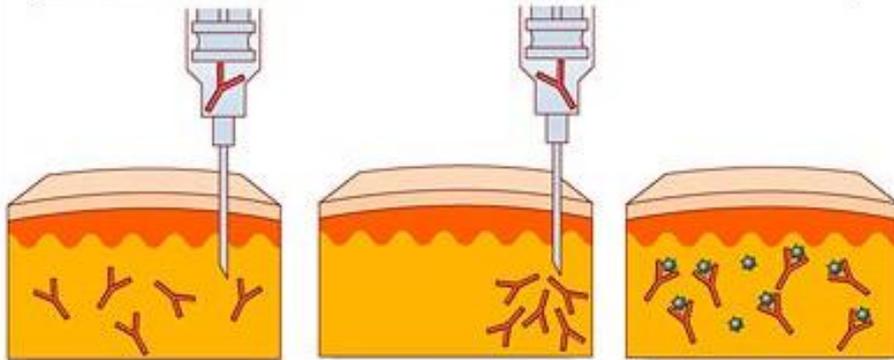
---

- 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

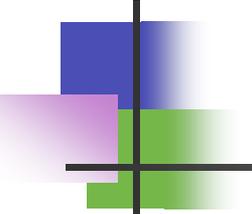
## ■ Inmunidad Pasiva

Acs maternos naturales  
Inmunoglobulinas  
Antitoxina  
Ac monoclonal humanizado

## ■ Inmunidad Activa

Infección Natural  
Vacunas  
Toxoide

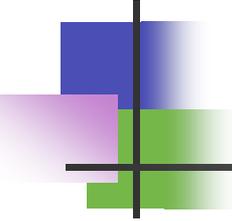




# INDICACIONES PARA EL USO DE INMUNIZACIÓN PASIVA

---

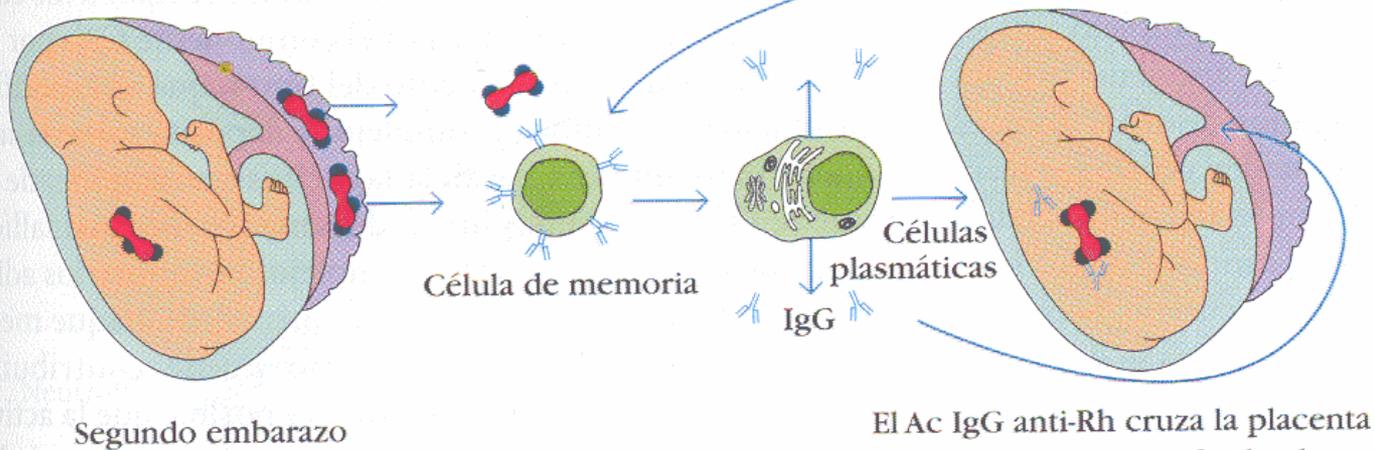
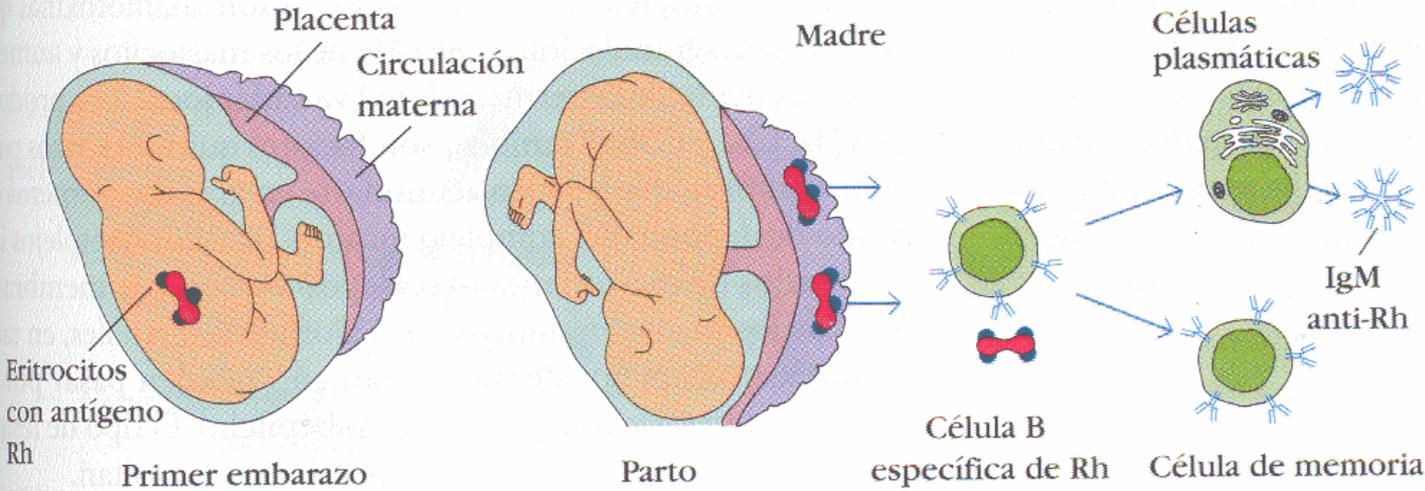
- Deficiencia en la síntesis de anticuerpos
- Exposición a una enfermedad que puede complicarse
- Presencia de una enfermedad donde el anticuerpo puede mejorar o ayudar a suprimir los efectos de la toxina



# 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

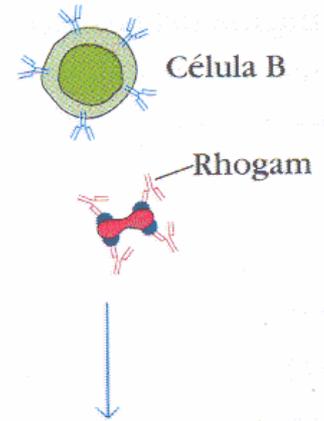
## DESARROLLO DE ERITROBLASTOSIS FETAL (SIN RHOGAM)



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

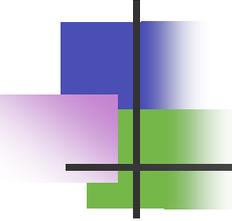
## PREVENCIÓN (CON RHOGAM)

Madre (tratada con Rhogam)



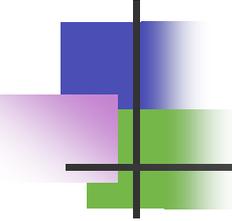
Previene la activación de las células B y la formación de células de memoria

# 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

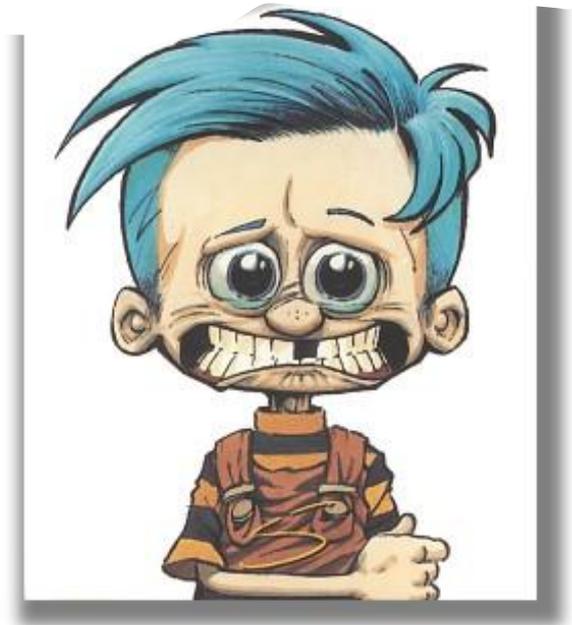
Ig E específica contra el anticuerpo pasivo

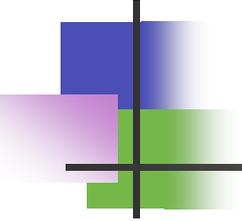
- Enfermedad del suero

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

# INMUNIZACIÓN ACTIVA

- VACUNAS



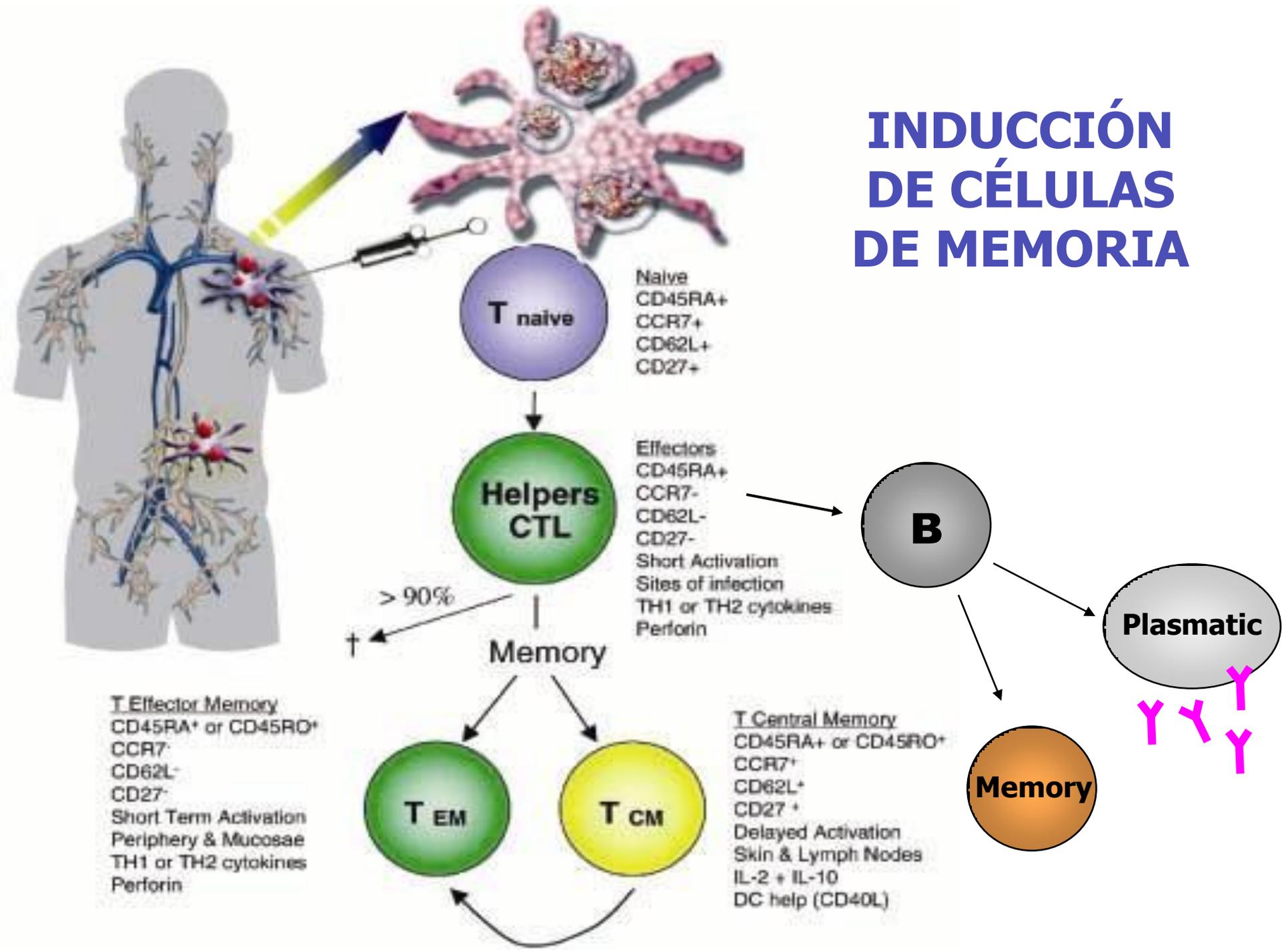


# CARACTERÍSTICAS DE UNA VACUNA EFECTIVA

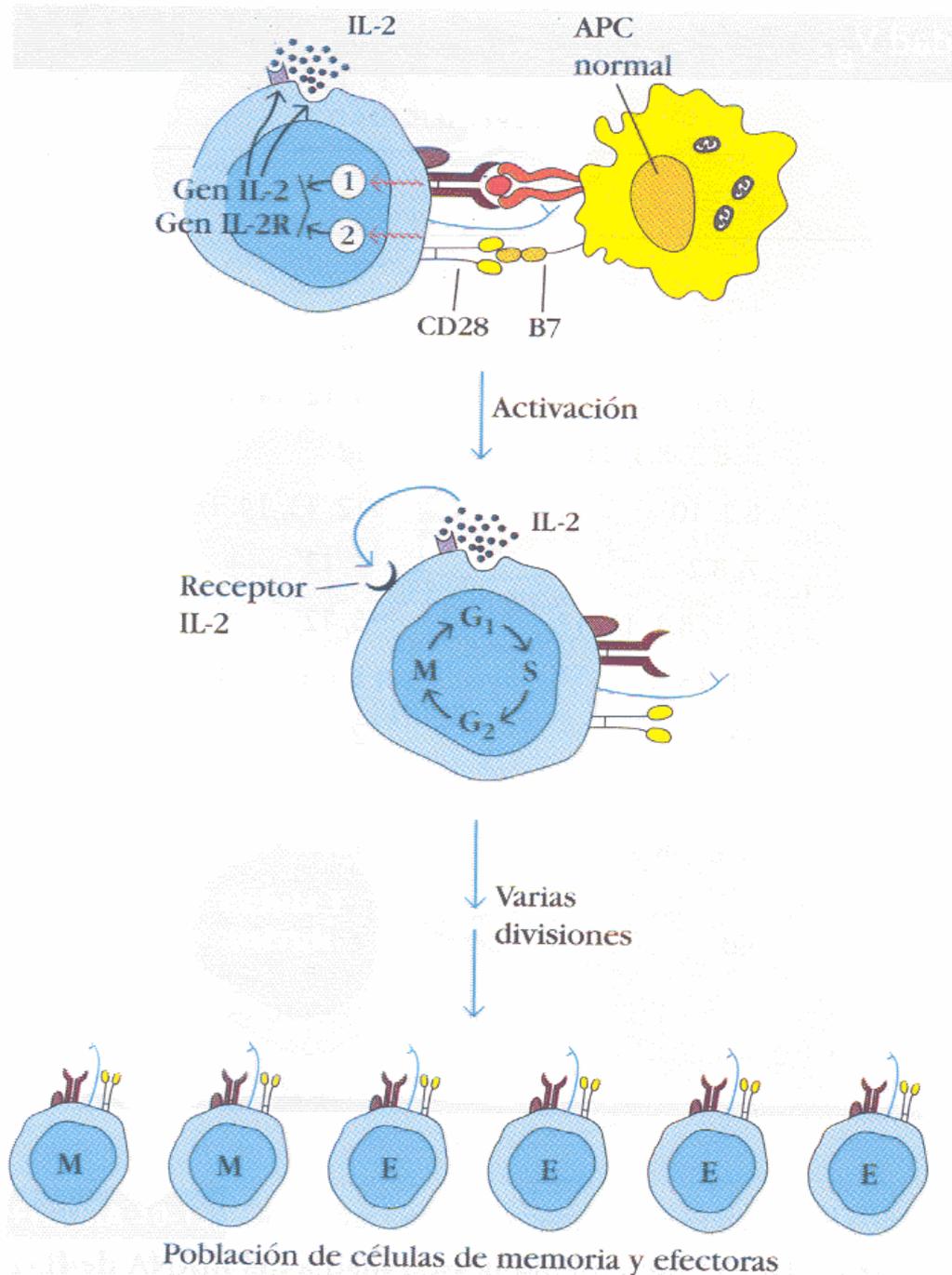
---

- 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

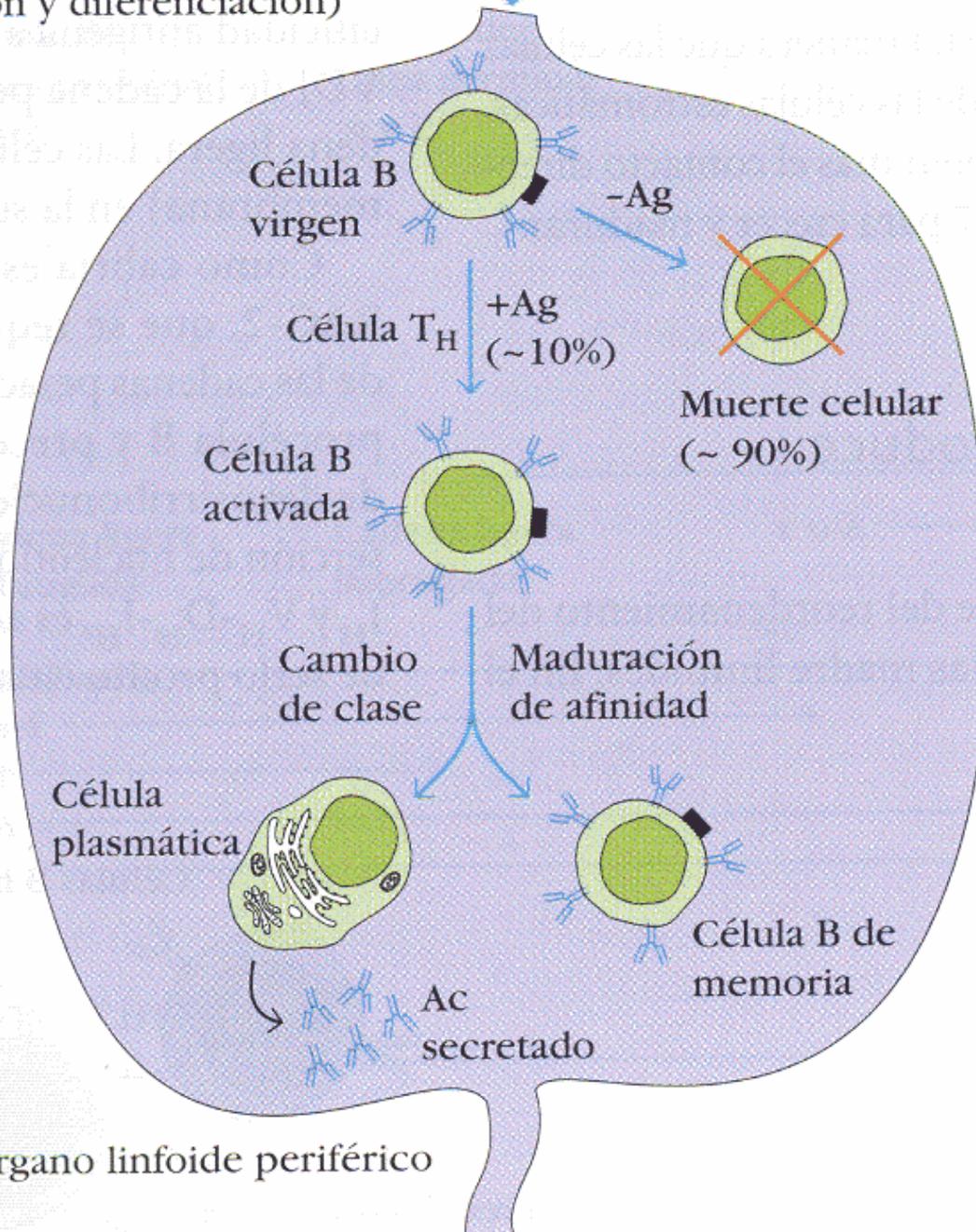
# INDUCCIÓN DE CÉLULAS DE MEMORIA



# CÉLULAS T DE MEMORIA



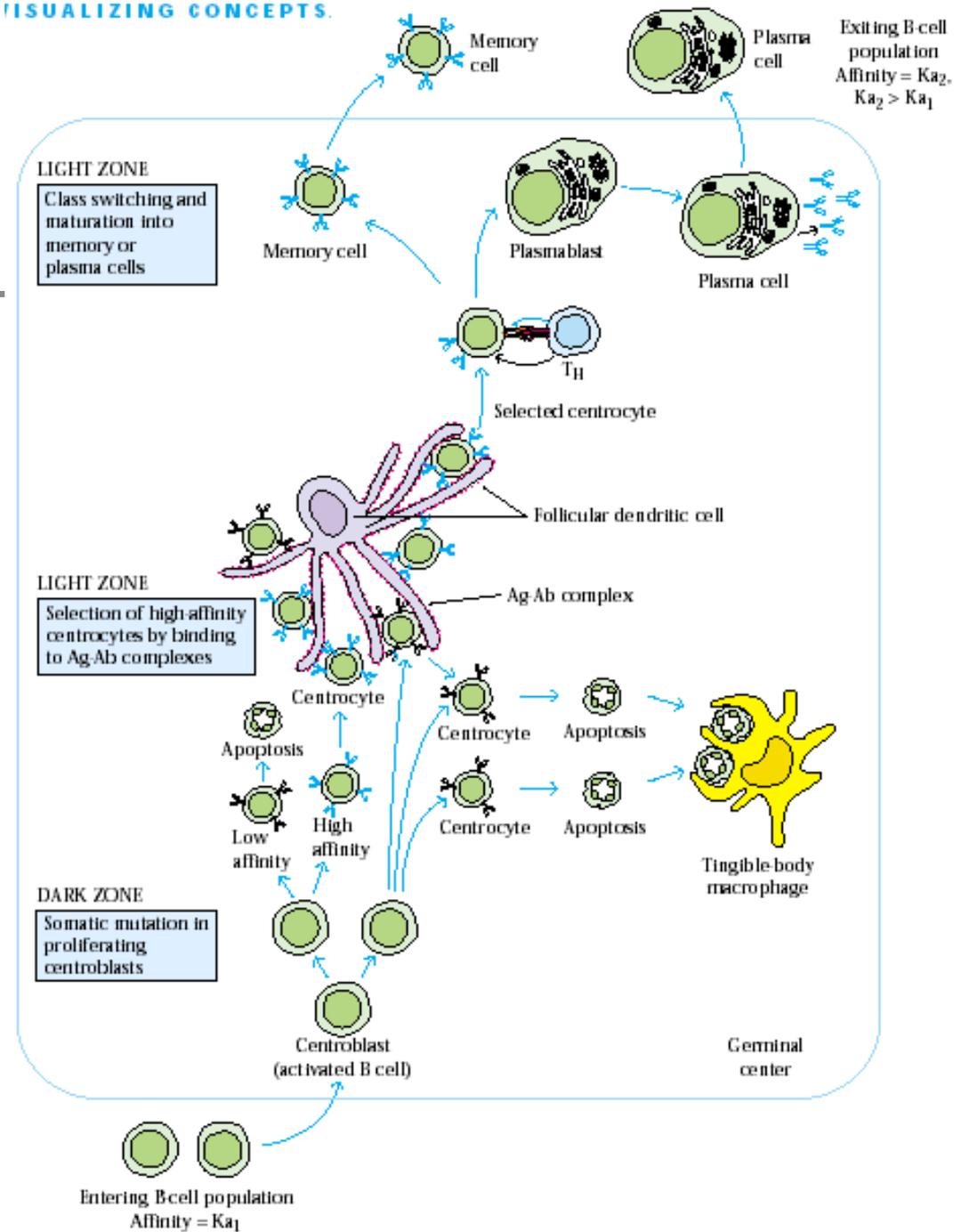
FASE DEPENDIENTE DE ANTÍGENO  
(activación y diferenciación)

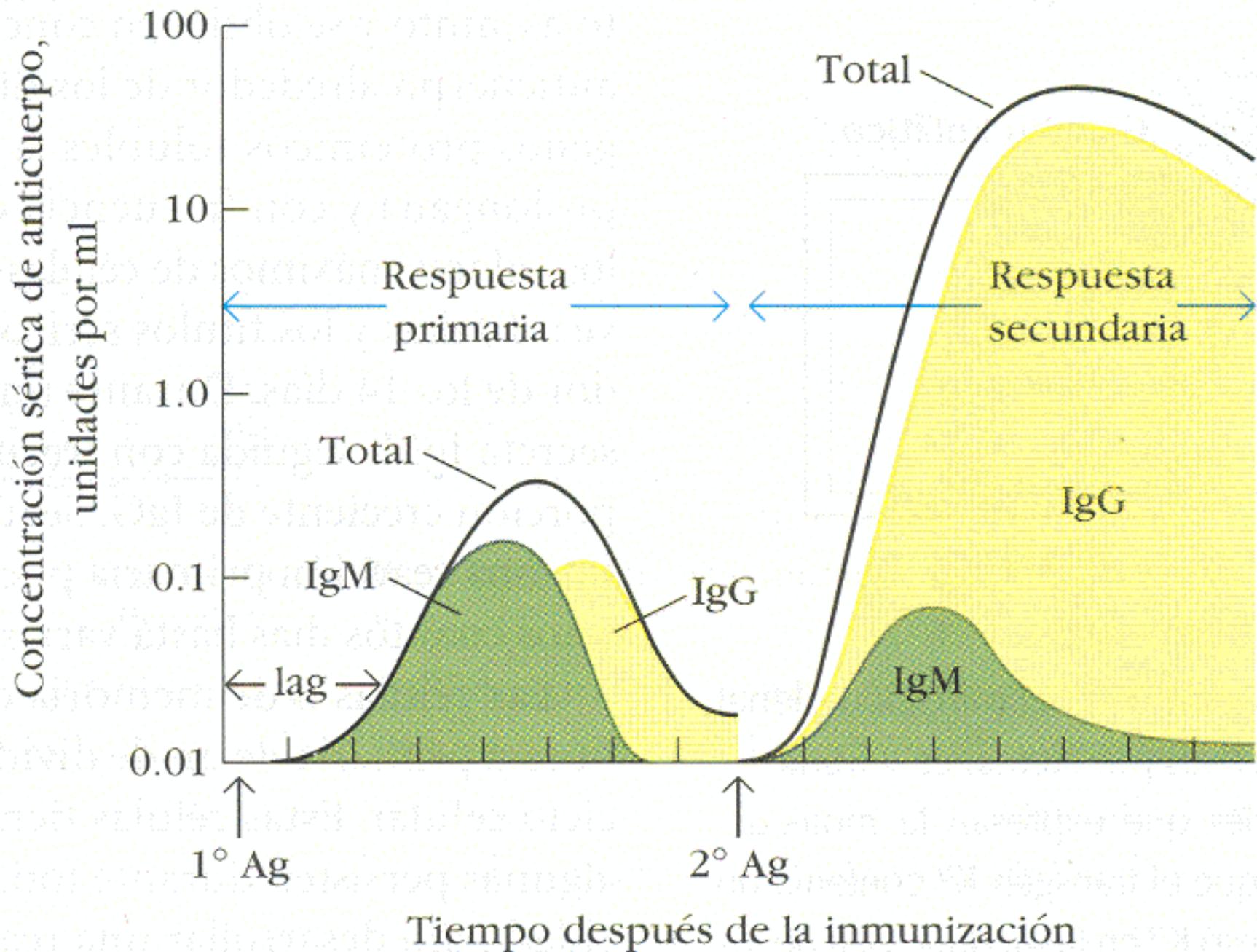


# CÉLULAS B DE MEMORIA

VISUALIZING CONCEPTS.

CÉLULAS B  
DE  
MEMORIA  
Papel de las  
Células  
Dendríticas  
Foliculares





# FACTORES EN LA INMUNIZACIÓN

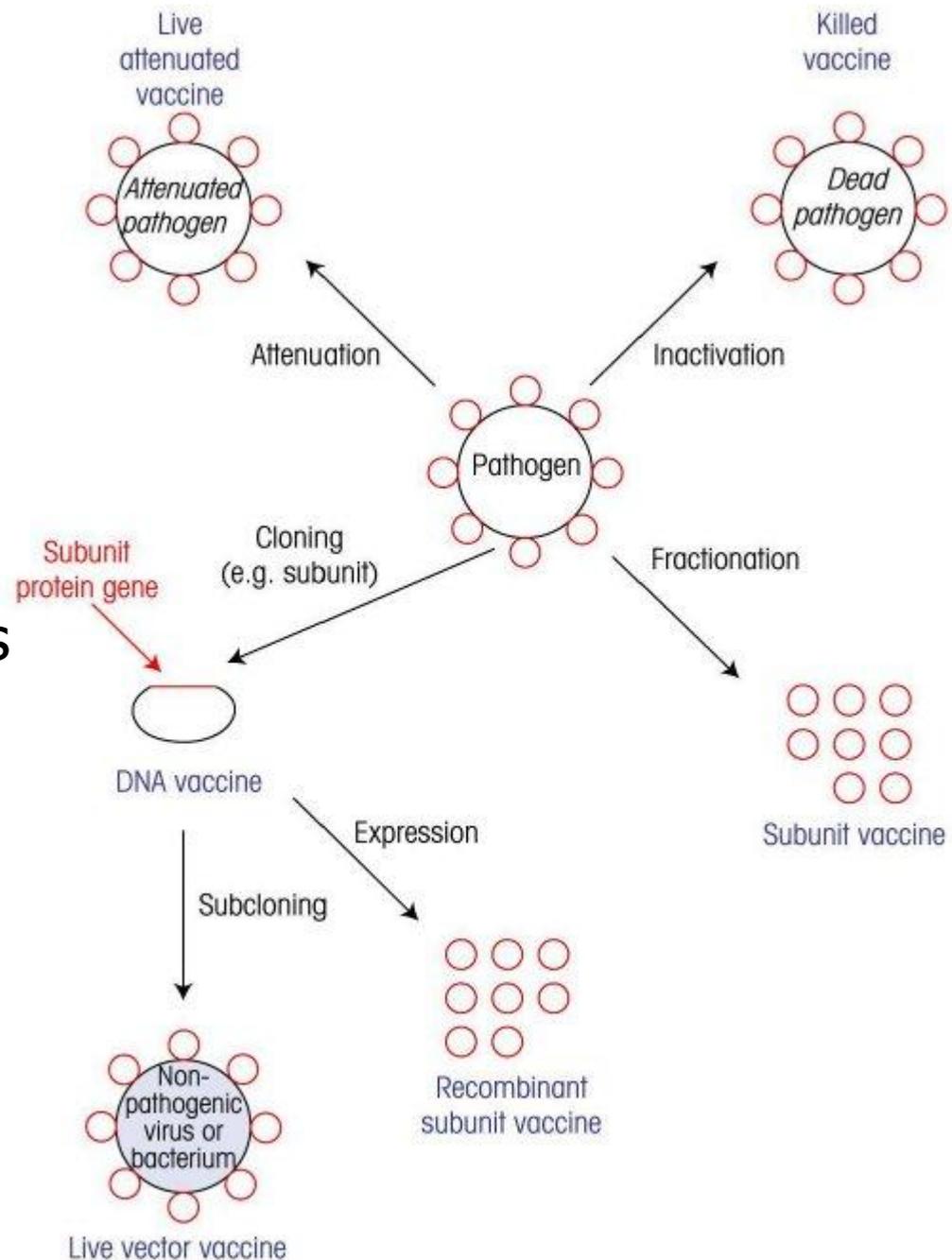
- Tipo de antígeno
- Vía
- Tiempo
- Adyuvantes



# TIPO DE ANTÍGENO

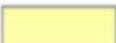


- ✓ Microorganismos enteros
- Vivos atenuados
- Muertos inactivados
- ✓ Macromoléculas purificadas
- Subunidades
- Péptidos
- ✓ Ags recombinantes
- ✓ Vectores recombinantes
- ✓ ADN



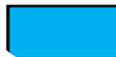
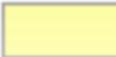
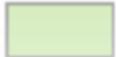
**ESQUEMA DE INMUNIZACIONES PARA NIÑOS Y NIÑAS EN VENEZUELA, AÑO 2015-2016**  
**SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA**

<b>VACUNA</b> <span style="float:right">EDAD →</span>	RN	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4-6 años	7-9 años
Anti tuberculosis (1)	<b>BCG</b>									
Anti Hepatitis B (2)	<b>HB</b>	<b>HB</b>	<b>HB</b>	<b>HB</b>	<b>HB</b>					
Anti poliomielitis (3)		<b>VPI-VPO</b>	<b>VPI-VPO</b>	<b>VPI-VPO</b>		<b>VPI-VPO</b>		<b>VPI -VPO</b>		
Anti Difteria, Tétanos y Pertussis (4)		<b>DTPa</b>	<b>DTPa</b>	<b>DTPa</b>		<b>DTPa</b>		<b>DTPa</b>		<b>dTpa / dT/ TT</b>
Anti Haemophilus influenzae tipo b (5)		<b>Hib</b>	<b>Hib</b>	<b>Hib</b>		<b>Hib</b>	<b>Hib</b>			
Anti rotavirus (6)		<b>RV1</b> <b>RV5</b>	<b>RV1</b> <b>RV5</b>	<b>RV5</b>						
Anti Streptococcus pneumoniae 10 ó 13 V (7)		<b>VCN</b>	<b>VCN</b>	<b>VCN</b>		<b>VCN</b>	<b>VCN</b>	<b>ALTO RIESGO VCN 13 V ESQUEMA MIXTO</b>		
Anti Influenza (8)	<b>Anti influenza</b>									
Anti Sarampión, Rubéola y Parotiditis (9)					<b>SRP 1</b>			<b>SRP 2</b>	<b>SRP</b>	
Anti Fiebre amarilla (10)					<b>FA</b>	<b>FA</b>				
Anti Hepatitis A (11)					<b>HA</b>	<b>HA</b>				
Anti Varicela (12)					<b>Varicela</b>			<b>Varicela</b>	<b>Varicela</b>	
Anti Meningococo conjugado C (13)		<b>1ra</b>	<b>2da</b>							
Anti Meningococo conjugada A,C,Y,W-135 (14)				<b>1ra</b>	<b>2da</b>					
Anti Streptococcus pneumoniae 23V (15)								<b>ALTO RIESGO ESQUEMA MIXTO</b>		

 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 de no tenerlo	 Edad y/o rango de edad para administrar refuerzos de no tenerlo	 Edad y/o rango de edad para administrar esquema básico de no tenerlo 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.**

<b>VACUNA</b>	<b>EDAD</b> →	<b>10 a 18 años</b>
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 23V (15)		ALTO RIESGO ESQUEMA MIXTO
Anti Meningococo conjugada A/C/Y/W-135 (14)		ALTO RIESGO ESQUEMA MIXTO
Anti Influenza (8)		Anti Influenza
Anti Sarampión, Rubéola y Parotiditis (9)		SERIE

# 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)

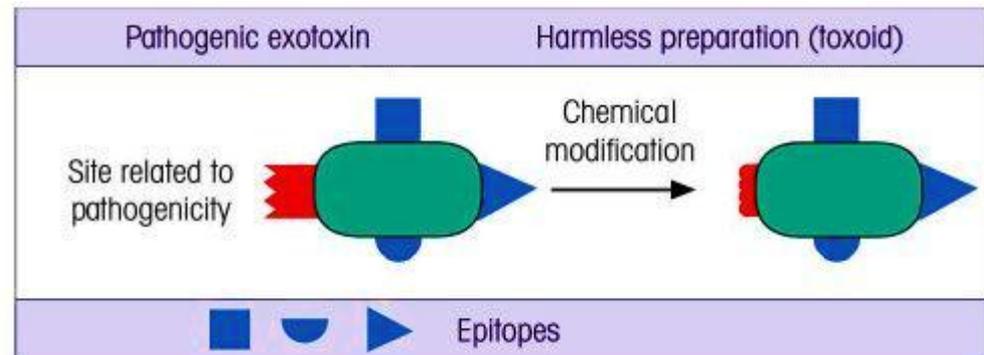
Características	Vacuna Atenuada	Vacuna Inactivada
Producción	Selección de organismos avirulentos por cultivo bajo condiciones adversas o crecimiento en huésped no natural	Patógenos virulentos inactivados por químicos o irradiación con rayos X
Requerimiento de refuerzo	Generalmente una dosis	Requiere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

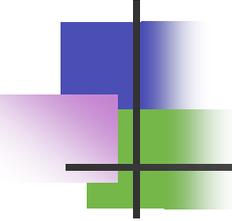
# TIPOS DE VACUNAS

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

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

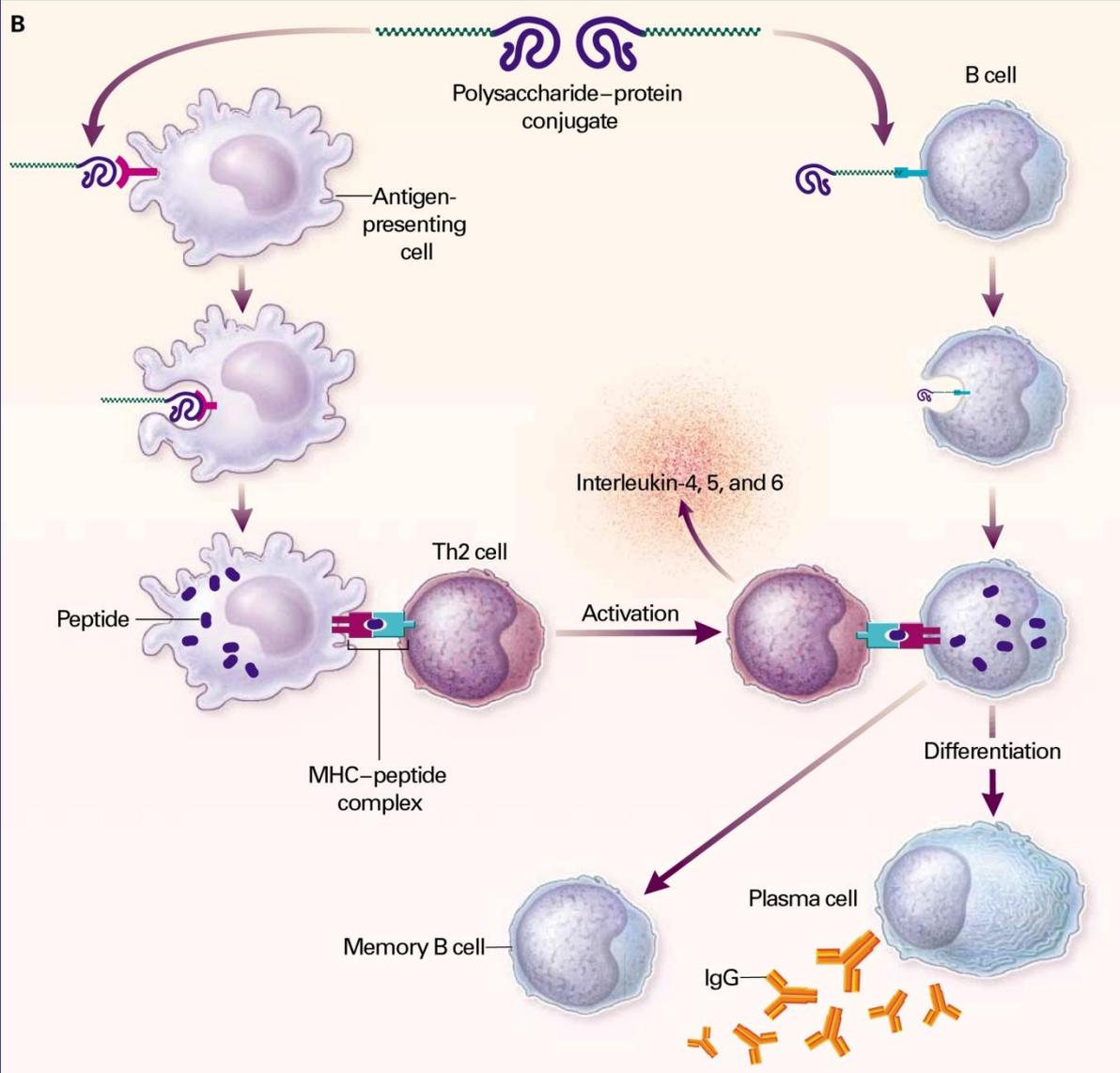
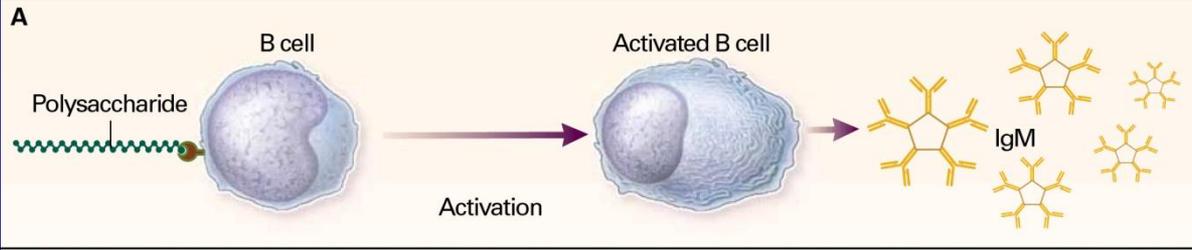




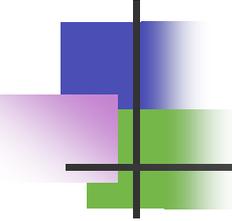
# VACUNAS DE POLISACÁRIDOS

---

- 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

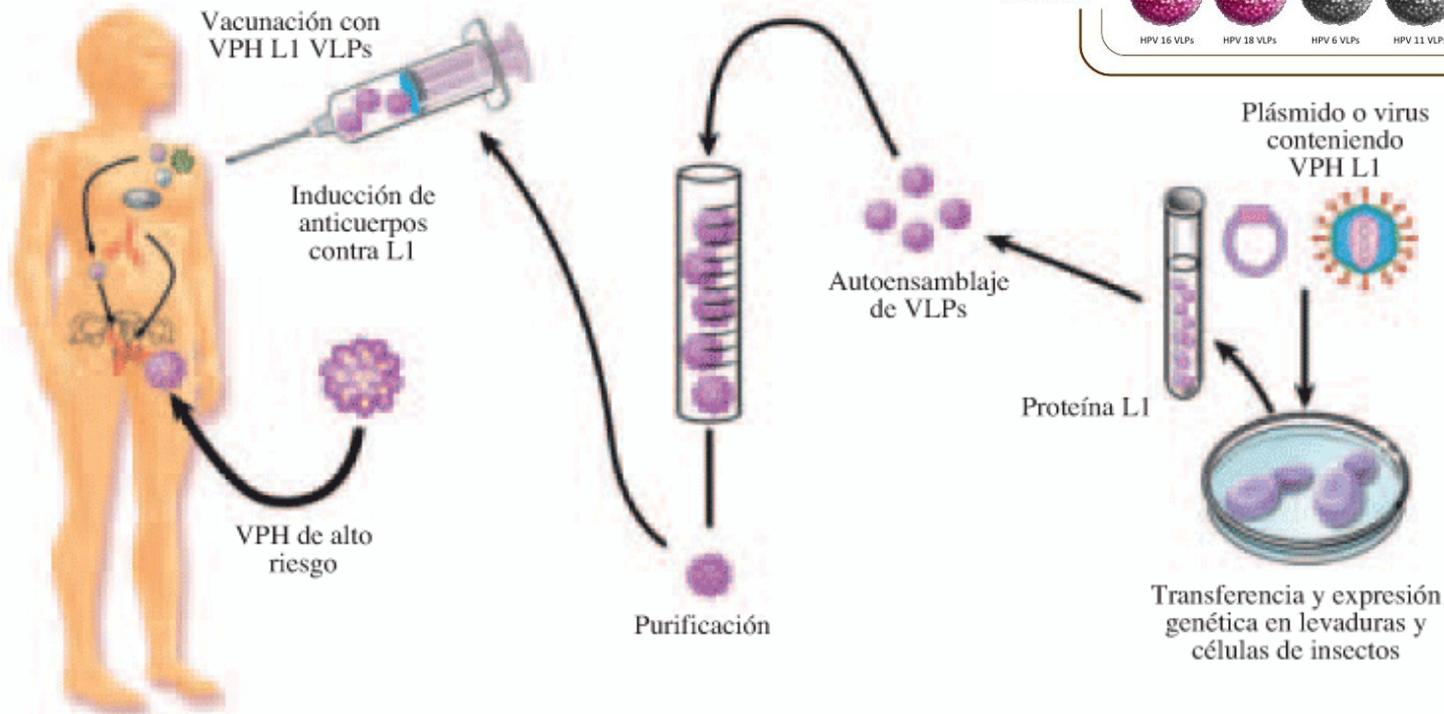
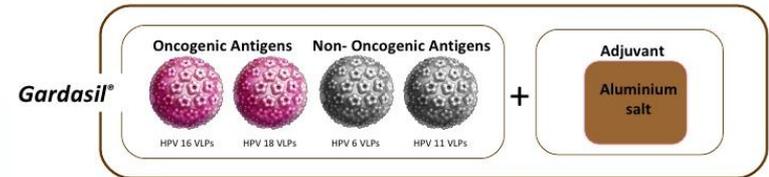


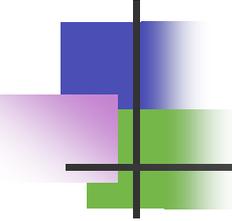
Purificación del Ags VHB recombinante

- Induce la producción de anticuerpos protectores

# VACUNAS DE ANTÍGENOS RECOMBINANTES: VACUNA CONTRA VPH

Composition of the two licenced HPV vaccines





# VACUNAS COMBINADAS

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

# VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- Parenteral

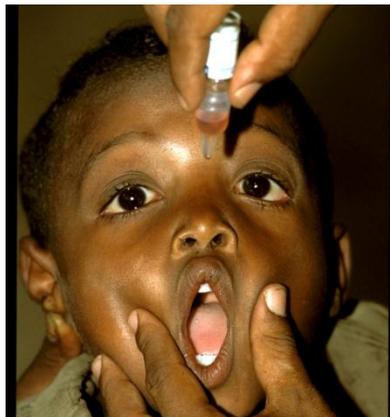
Intramuscular

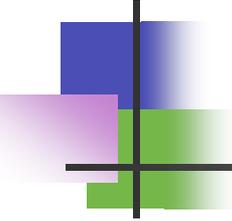
Intradérmica

Subcutánea

- Intranasal

- Oral

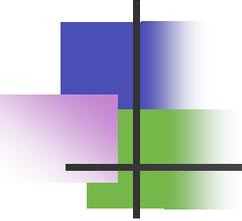




# TIEMPO

---

- 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

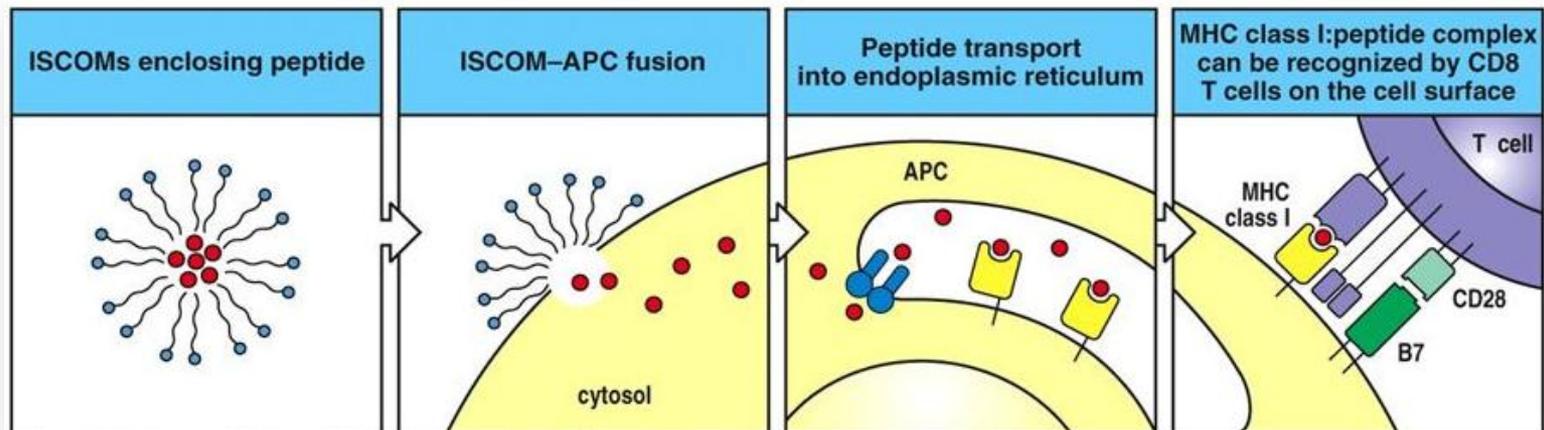
Proteínas de levaduras

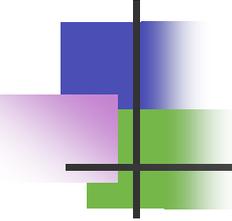
# ADYUVANTES

- 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

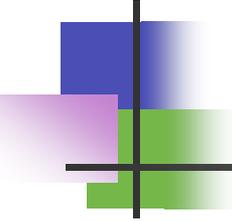




# ADYUVANTES

---

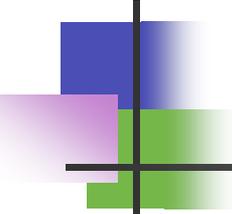
- EFECTOS de las sales de aluminio:
  - Enlentecen la liberación del Ag
  - Incrementan la ingestión del Ag por las APC y macrófagos
  - Incremento de la proteólisis, aumenta la presentación del Ag
  - Inducen la producción de citocinas Th2 (respuesta humoral)
- Reacciones adversas: eritema, nódulos subcutáneos, hipersensibilidad por contacto e inflamación granulomatosa



# REACCIONES ADVERSAS DE LAS VACUNAS

---

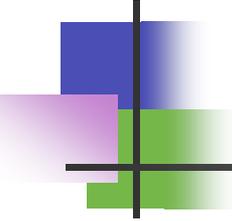
	TEMPRANAS	TARDIAS
LOCALES	Eritema, edema, dolor en el sitio de inyección	Ulceración, cicatriz
GENERALES	Fiebre, llanto prolongado, síncope, convulsiones, hipotonía, anafilaxia	Encefalitis, encefalopatía, daño cerebral



# 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



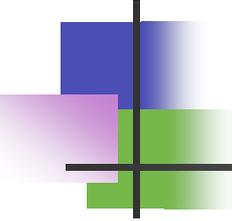
# CONTRAINDICACIONES DEL USO DE VACUNAS

---

- 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

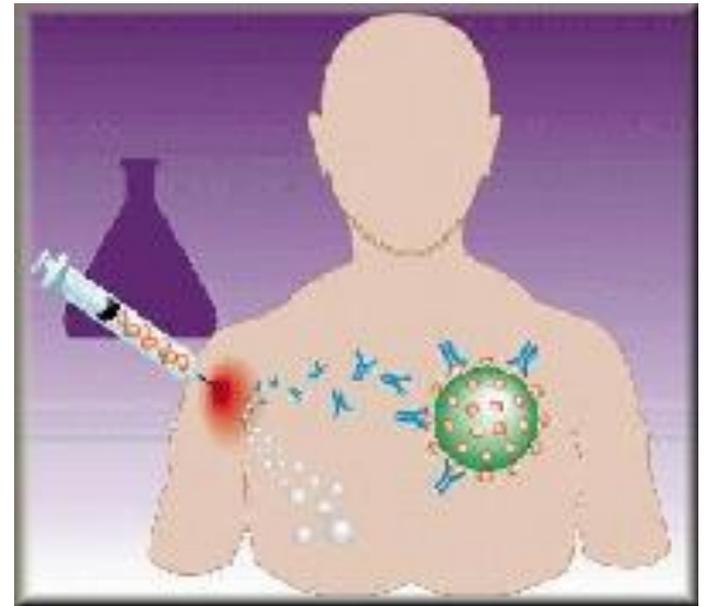
---

- 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

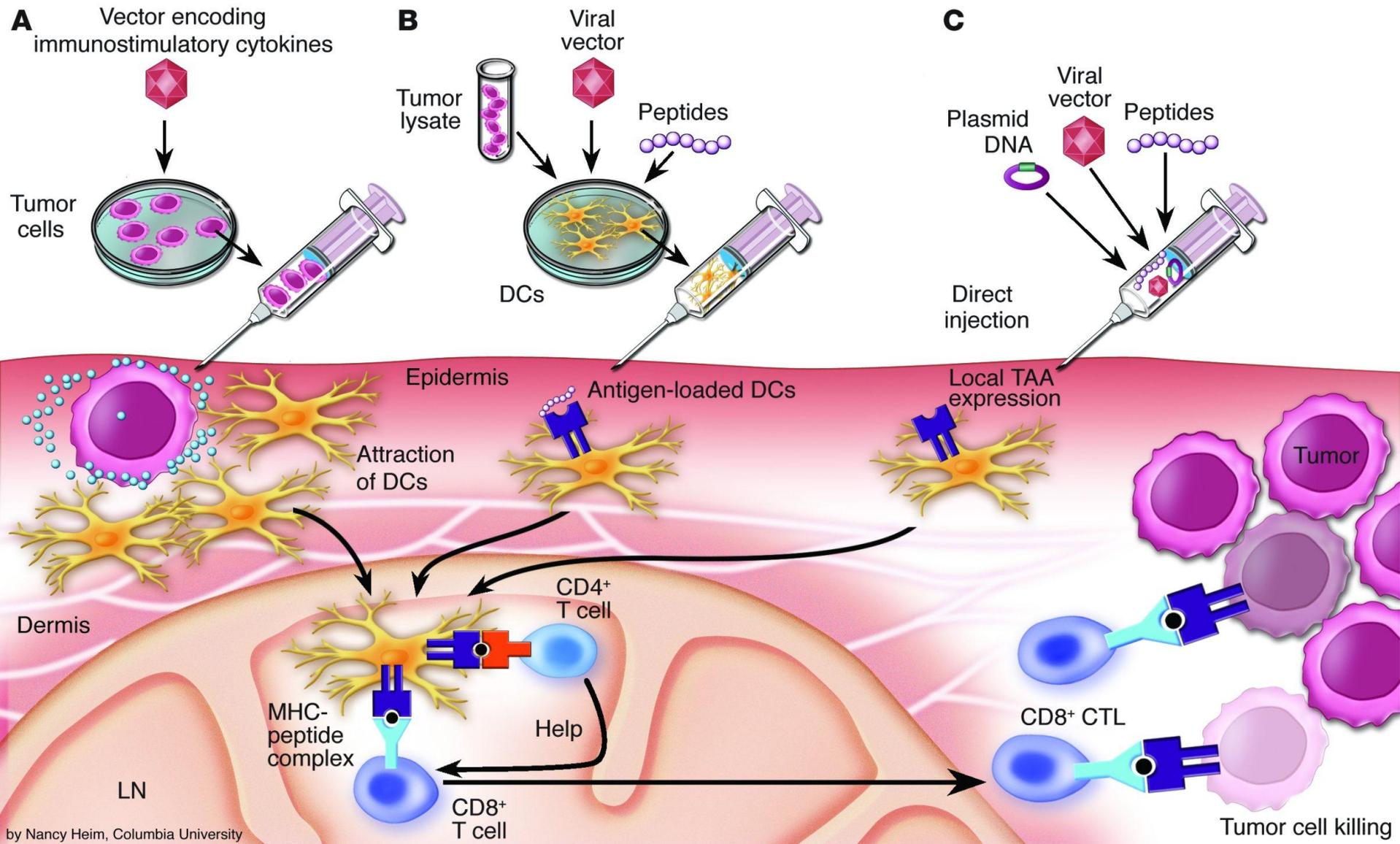
- Mayor comodidad
- Estimulación de RI en las mucosas que no suele estimularse por la aplicación de inyecciones



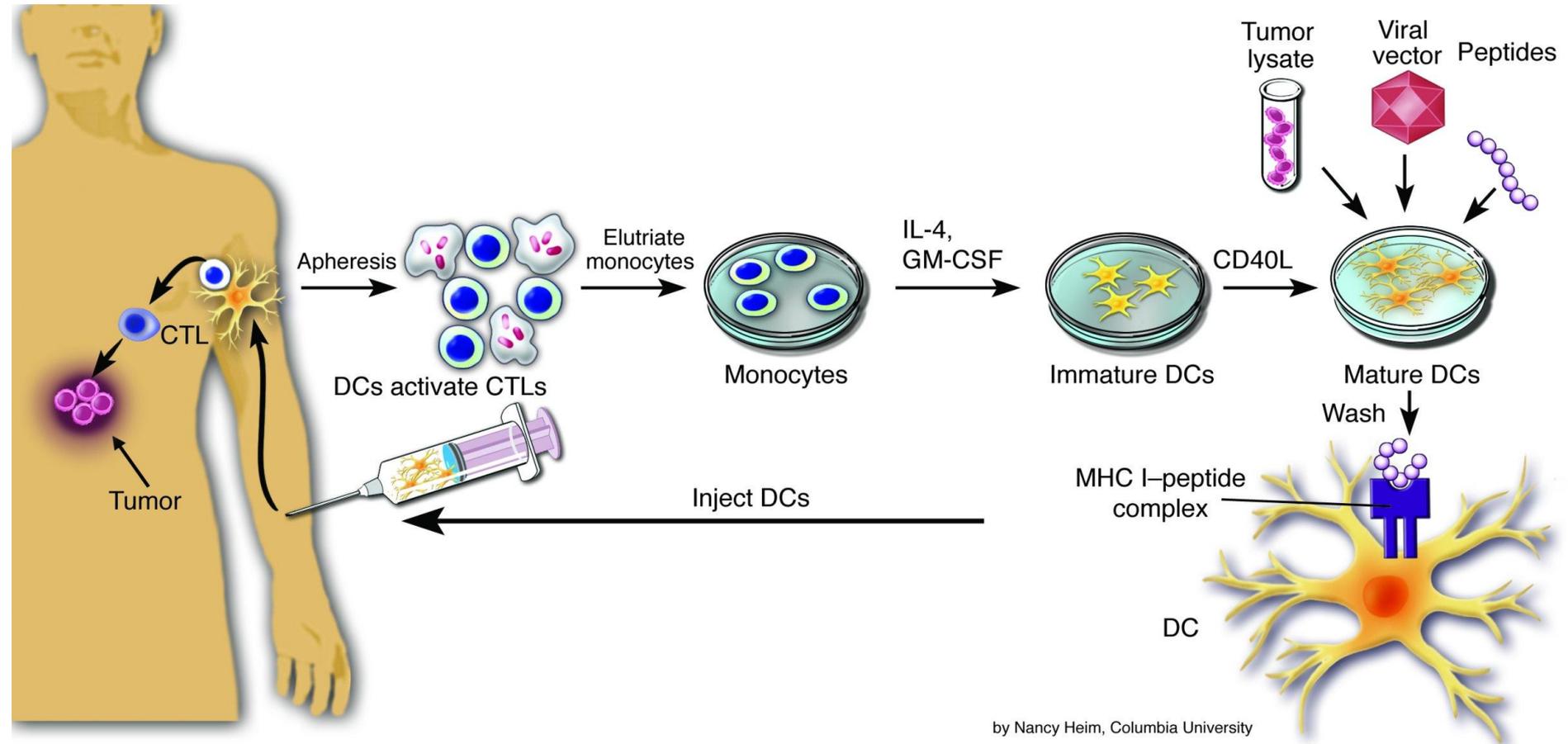
## REQUERIMIENTOS

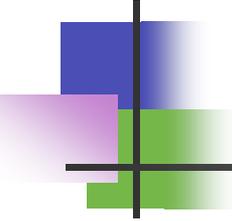
- Presentación adecuada del fármaco
- Uso de adyuvantes especiales

# Vacunas contra el cáncer



# VACUNAS CON CD

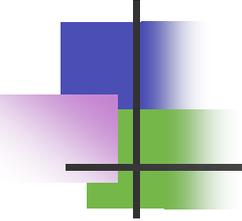




# VACUNAS DE VECTORES RECOMBINANTES

---

- 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

---

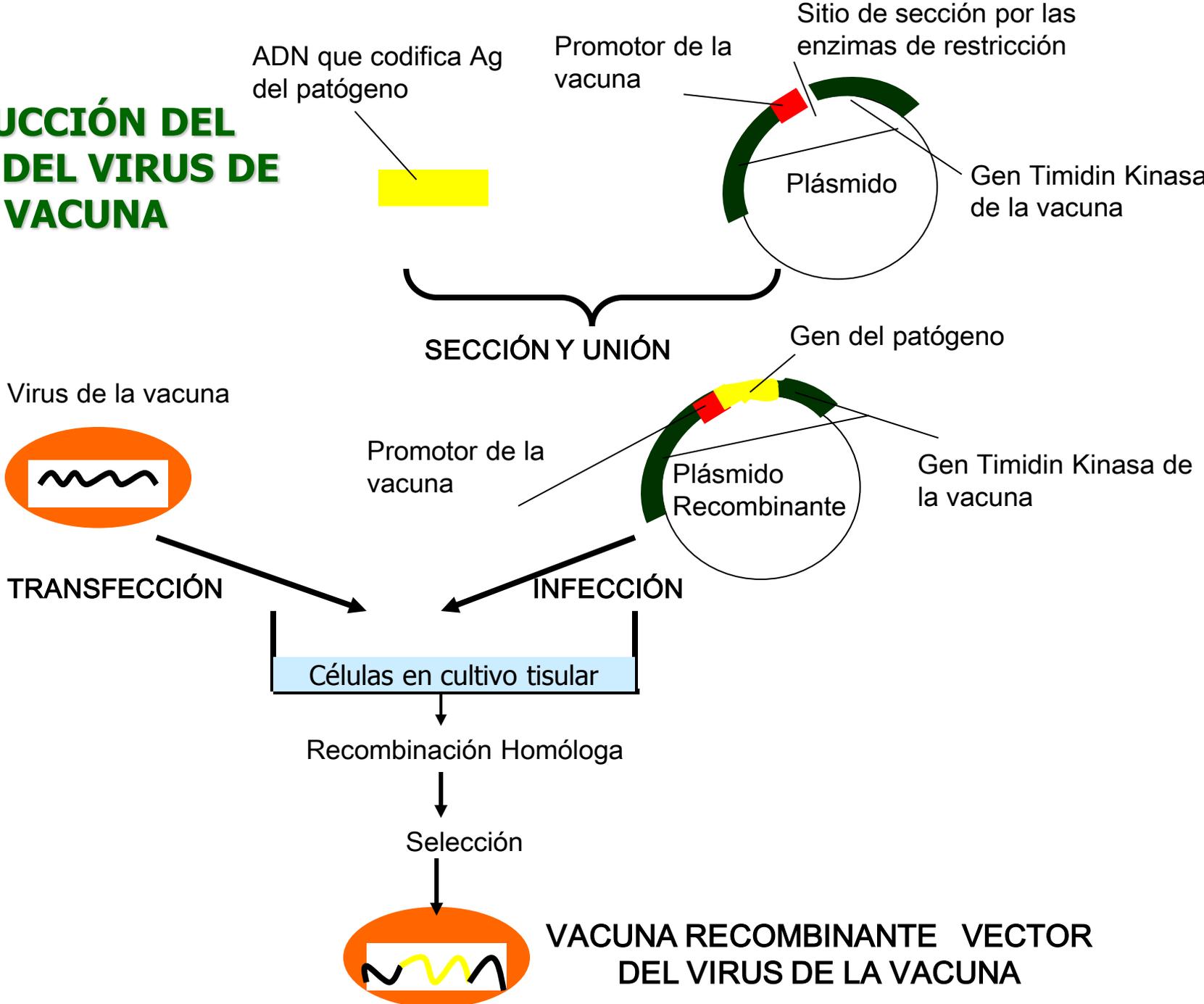
- VENTAJAS:

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

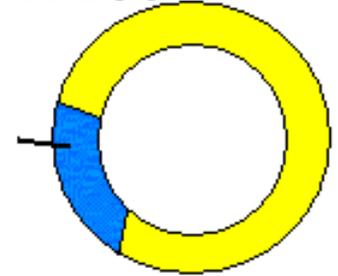


# VACUNAS ADN

---

## ADN PLASMÍDICO

ADN que  
codifica el Ag

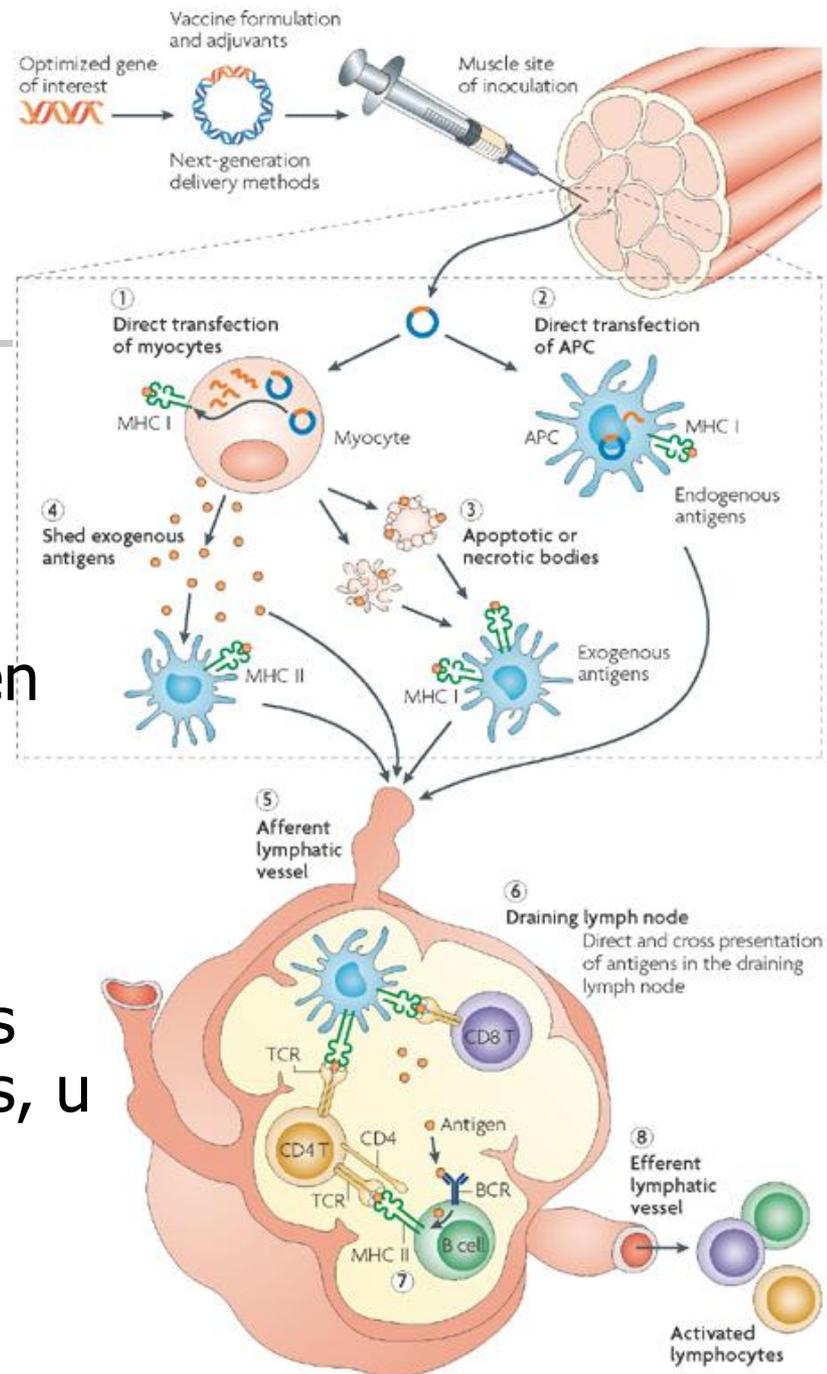


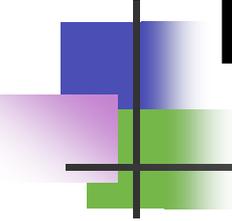
- ADN que codifica proteínas antigénicas del patógeno es insertado en un plásmido
- EL ADN plasmídico es inyectado directamente en el músculo del receptor
- Se genera una respuesta inmune a la proteína antigénica codificada por el ADN plasmídico

# 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<sup>a</sup> edición. Capítulo 13 Vacunas. 318-345