

Inmunizaciones para la Práctica Clínica General: Una Visión desde la Salud Pública

Drs. Alejandra Vives V.
Gonzalo Valdivia C.

Departamento de Salud Pública
Facultad de Medicina
Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:
Dra. Alejandra Vives V.
E-mail: alvives@med.puc.cl

RESUMEN

Introducción: Las vacunas son consideradas la intervención preventiva más costo efectiva de la Salud Pública, cuya adecuada utilización aún no se ha logrado en muchos países del mundo. Es importante para la práctica médica diaria conocer de su uso adecuado, con fundamentos en sus mecanismos de acción y en las consideraciones de Salud Pública que fundamentan su introducción en los programas nacionales de vacunación. **Objetivo:** hacer una revisión y puesta al día sobre los mecanismos de acción de las vacunas, los tipos de vacunas disponibles y en investigación, y los principios de Salud Pública que determinan su uso en la población, incorporando temas de actualidad como es el de la inocuidad y seguridad en su utilización y los objetivos y necesi-

INMUNIZACIONES IN GENERAL PRACTICE: A PUBLIC HEALTH POINT OF VIEW

Introduction: Vaccines are considered one of the most cost-effective public health interventions, unfortunately still under-used in many countries in the developing world. Adequate use of vaccines is important in everyday medical practice and requires some level of knowledge about the principles of immunization, the mode of action of vaccines, and the public health considerations that lead to the inclusion of new vaccines in national immunization programmes. **Objective:** produce an updated review on vaccines, their modes of action, vaccine types available for use and under investigation, and the principles that determine their population use, including issues relative to vaccine safety and a brief comment on the present objectives and needs of the Expanded Programme on Immunization (EPI).

(**Key words:** vaccines, immunization, immunization programs.)

sidades actuales del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI).

Palabras clave: vacunas, inmunización, programas de inmunización.

INTRODUCCIÓN

Las vacunas son consideradas la intervención preventiva más costo efectiva de la Salud Pública^{1,4}. Constituyen, junto con la introducción del agua potable, las intervenciones que mayor impacto han tenido sobre la salud mundial. La vacunación infantil, de acuerdo a la OMS, sería también una de las intervenciones sanitarias claves para ayudar a impulsar el desarrollo económico y reducir la pobreza de los países³.

Sin embargo, en ausencia de programas nacionales de vacunación con adecuada cobertura, las vacunas siguen siendo un recurso subutilizado en los países menos desarrollados. Se estima que aún se podrían prevenir unas 12 millones de muertes al año con estrategias de vacunación que otorgaran amplia cobertura⁵.

El siguiente artículo constituye una revisión del tema, en tres partes. Una presentación sobre la vacunación y la adquisición de inmunidad y los tipos de vacunas en uso, una revisión al proceso de toma de decisiones para la introducción de vacunas para su uso masivo en programas de vacunación y, finalmente una revisión sobre el tema de la seguridad de las vacunas, hoy de gran importancia en los países desarrollados, pues gravita en su capacidad de mantener coberturas adecuadas que confieran protección poblacional efectiva. El artículo se cierra con una breve mirada al Programa Ampliado de inmunizaciones (PAI), sus objetivos actuales y necesidades.

PARTE I: TIPOS DE VACUNAS Y ADQUISICIÓN DE INMUNIDAD

Generalidades de las vacunas:

Las vacunas inducen una respuesta inmunitaria protectora en un individuo

sano susceptible mediante la administración de un producto inmunobiológico constituido por un microorganismo, una parte de él o un derivado del mismo⁶. Otorgan a los sujetos inmunidad activa, produciendo una respuesta similar a la infección natural, sin exponer al sujeto a la enfermedad ni a sus complicaciones.

La respuesta inmunológica frente al antígeno inmunizante se basa en la respuesta inmune normal a elementos extraños y en la memoria inmunológica. Esta respuesta es específica y puede ser de tipo celular, humoral o ambas.

La protección otorgada puede evitar por completo la infección o evitar principalmente sus complicaciones. La duración de esta protección es más prolongada en vacunas que alcanzan nivel sistémico (y no sólo de mucosas) y en aquellas que utilizan microorganismos atenuados (más que las inactivadas).

Formación de anticuerpos

Respuesta primaria: se observa tras el primer contacto con un antígeno, ya sea naturalmente o mediante vacunación. Se forma una pequeña cantidad de anticuerpos tras un periodo de latencia el que varía entre 24 horas y 2 semanas. Le sigue un periodo de crecimiento, en que los niveles de anticuerpos aumentan exponencialmente, llegando a su máximo entre los 4 días y las 4 semanas (aproximadamente 3 para el toxoide del tétano o la difteria, 2 para vacunas microbianas), pudiendo mantenerse elevados por varios días. La producción de IgM normalmente precede a la formación de IgG e IgA. Finalmente sobreviene un periodo de declinación, en el que los títulos decaen progresivamente. Este periodo varía en su duración, dependiendo de la tasa de síntesis y de metabolismo de los anticuerpos, de su calidad y cantidad. Las IgA y las IgM declinan más rápidamente que las IgG⁷.

Respuesta secundaria: la reintroducción del antígeno tras un periodo adecuado de tiempo, sea por revacunación o infección natural, produce una respuesta caracterizada por rápida aparición de anticuerpos específicos, predominantemente del tipo IgG, con títulos más altos y mayor afinidad por el antígeno. La declinación de los títulos es más lenta, permaneciendo en circulación por un largo periodo, a veces indefinidamente. La intensidad de esta respuesta es mayor cuanto mayor es la dosis de antígeno inoculada.

Esta respuesta secundaria se debe a la presencia de linfocitos CD4 y B con memoria inmunológica que son estimulados por el antígeno, diferenciándose a células productoras de anticuerpos. La memoria inmunológica persiste por largo tiempo, aún cuando los niveles de anticuerpos disminuyen a niveles muy bajos. La supervivencia a largo plazo de las células B está relacionada con un estímulo antigénico mantenido.

Factores que influyen en la respuesta inmune a la vacunación:

1. Presencia de anticuerpos maternos: constituyen la forma más común de inmunidad pasiva, recibiendo el feto anticuerpos del tipo IgG de origen materno por vía transplacentaria durante los últimos dos meses del embarazo, los que tienen un rol protector antiviral y antibacteriano que puede ser eficiente hasta por un año. Estos anticuerpos desaparecen progresivamente a partir del segundo trimestre de vida, y su duración se correlaciona con los títulos que hayan sido transferidos.

La edad de vacunación debe tomar en cuenta la presencia de estos anticuerpos maternos pasivos, especialmente en los casos de vacunas vivas atenuadas, como las del sarampión, rubéola y parotiditis. El calostro materno posee también cantidades importantes de anticuerpos que

podrían intervenir en la acción de la vacuna antipolio oral.

2. Desarrollo del sistema inmune: el recién nacido tiene un sistema inmune funcional, pero inmaduro. Hay inmadurez en las respuestas inmune celular y humoral, con escasa capacidad de memoria inmunológica.

3. Naturaleza y dosis del antígeno: la respuesta inmune es diferente según si el tipo de antígeno utilizado es un microorganismo vivo, muerto, un toxoide o un fragmento antigénico. Como regla general, mientras más parecida es una vacuna a la forma biológica en que se produce la enfermedad natural, mejor es la respuesta inmune a la vacuna⁸. También influyen la dosis de antígeno inoculado, su tamaño (deben ser de elevado peso molecular), su estructura química (idealmente compleja) y la forma en que ha sido preparada la vacuna, variando éstas en su calidad inmunogénica y debiendo pasar todas ellas un control de calidad.

4. Vía de administración de la vacuna: determina el tipo y duración de la respuesta. Las vías de administración más habituales son la subcutánea e intramuscular. La vía oral se utiliza para la vacuna polio oral y la intradérmica para la vacuna BCG. La vía ideal será aquella que más se asemeje al mecanismo de infección natural.

En investigación están el uso de inhalador nasal (sarampión, rubéola, influenza) y el uso de vacunas comestibles, cuya eficacia y seguridad se ha demostrado experimentalmente creando variantes transgénicas de alimentos de uso común como la papa, con el objeto de prevenir enfermedades de transmisión entérica como las diarreas y hepatitis⁹.

5. Uso de estrategias destinadas a mejorar la respuesta inmune: para alcanzar inmunidad de largo plazo con el mínimo número de inoculaciones y la

menor cantidad de antígeno, se utilizan métodos especiales, entre los cuales están los coadyuvantes inmunológicos y la conjugación con proteínas transportadoras. Los coadyuvantes tienen actividad inmunoestimulante inespecífica, sin ser inmunogénicos⁷. Consisten en sustancias que se incorporan a una vacuna para acelerar, prolongar o potenciar la respuesta frente a la misma. Se diferencian de las proteínas transportadoras en que no forman uniones estables con el antígeno y en que no son necesarios en todas las dosis de una vacuna⁶.

Las vacunas compuestas por subunidades altamente purificadas son muy seguras, pero de menor inmunogenicidad que vacunas con más impurezas, por lo que deben ser potenciadas por los adyuvantes. Los adyuvantes permitirían realizar una inmunización eficaz en personas con capacidad inmune disminuida (recién nacidos, adultos mayores, inmunodeprimidos), permiten la elaboración de vacunas con menor cantidad de antígeno (más aptas para vacunas combinadas) y requieren menor número de dosis de recuerdo. En la actualidad los más utilizados son los compuestos de aluminio, existiendo otros en fase de evaluación.

Existen tres mecanismos mediante el cual actúan⁶: i) efecto de depósito, contribuyendo a mantener al antígeno en el sitio de inoculación por más tiempo, prolongando así el estímulo antigénico, evitando la eliminación rápida de antígenos solubles pequeños e impidiendo la liberación masiva del antígeno y con ello el riesgo de tolerancia inmune; ii) mejora la presentación del antígeno y actúan como coestimuladores de los macrófagos; iii) inducen secreción de citocinas que actúan sobre los linfocitos T y B. Se inyectan normalmente vía intramuscular profunda para evitar la aparición de granulomas o fenómenos de necrosis.

La conjugación con proteínas transportadoras será descrita más adelante.

6. Factores del huésped: edad, estado nutricional, factores genéticos y la coexistencia de alguna enfermedad. En niños, la desnutrición calórico-proteica produce cambios en el sistema inmune que merman la inmunidad celular, tornándose especialmente inadecuada la respuesta a vacunas como la BCG y varicela. Los estados de inmunodeficiencia primaria o secundaria, tanto como la desnutrición, generan mayor riesgo de presentar efectos adversos a vacunas por agentes vivos.

Inmunidad poblacional

Al igual que en los individuos, se puede obtener inmunidad a nivel poblacional mediante la vacunación. Esto ocurre frente a enfermedades de transmisión interhumana y de reservorio humano exclusivo. Se le llama inmunidad de grupo o de rebaño (herd immunity) y corresponde al nivel requerido para prevenir la aparición de epidemias. Esta inmunidad del grupo confiere indirectamente protección a los sujetos no vacunados por cuanto la posible transmisión de la infección estará neutralizada. De este modo, es posible erradicar una enfermedad sin lograr una cobertura del 100%. La inmunidad de rebaño requiere normalmente de entre el 85 y 95% de cobertura poblacional.

Cuando un programa de inmunización es insuficiente y no se alcanza el nivel de erradicación, la infección tiende a adquirirse a edades más avanzadas, modificándose la historia natural de la enfermedad. En los casos en que los riesgos o complicaciones asociadas a la enfermedad aumentan con la edad, un programa de estas características representará mayores riesgos para la salud de la población no inmunizada.

Clasificación antigénica de las vacunas

Las vacunas pueden clasificarse según variados criterios. En la medida en que

la ingeniería genética y las técnicas recombinantes desarrollan nuevos tipos de vacunas, la clasificación se hace más compleja. La clasificación más amplia las divide en vacunas vivas y vacunas muertas. En ambas categorías existen vacunas formuladas de modo tradicional y vacunas que utilizan técnicas de ADN recombinante¹⁰.

Las vacunas vivas: se les llama también vivas atenuadas y se caracterizan por su capacidad de replicarse en el huésped. Se producen generalmente mediante cultivos sucesivos de un microorganismo vivo productor de enfermedad o "salvaje", el que pierde su virulencia conservando la capacidad de replicarse e inmunogenicidad. Su exposición al calor, la luz o cualquier cosa que interfiera con su replicación, como la existencia de anticuerpos circulantes (transplacentarios, transfusionales), puede hacer que la vacuna se haga inefectiva. En este caso no hay respuesta vaccinal, lo que se conoce como fracaso vaccinal.⁸

La inmunidad otorgada por ellas es muy parecida a la enfermedad natural: de tipo humoral y celular, de larga duración y muy intensa, bastando con pequeñas dosis del antígeno. Suele ser suficiente una dosis, salvo en los casos de administración por vía oral. El mantenimiento del nivel protector se realiza a través de reinfecciones naturales posteriores o por la administración de dosis de recuerdo. Se pueden inyectar o administrar por vía oral o respiratoria, lo que confiere inmunidad humoral y local impidiendo la infección en la puerta de entrada del microorganismo y la consiguiente diseminación del mismo (ej. vacuna antipolio oral) (Tabla 1).

La infección vacunal puede transmitirse en el entorno, favoreciendo la dispersión de la infección por el virus atenuado en lugar del virus salvaje. Una vacuna atenuada pudiera revertir a su estado patológico original, pero esto sólo se conoce para la vacuna antipolio oral,

Tabla 1. Vacunas vivas atenuadas

Virales	Sarampión Parotiditis Rubéola Varicela Fiebre amarilla Antipolio oral
Bacterianas	BCG * Antitífica oral

* Bacillus Calmette-Guerin

que puede producir parálisis en sujetos vacunados inmunodeprimidos o en contactos inmunodeprimidos, lo que obliga a identificar a estas personas oportunamente.

Las técnicas recombinantes han permitido obtener vacunas vivas atenuadas mediante la delección de fragmentos de DNA involucrados en la patogenicidad del microorganismo. Es el caso de la vacuna antitífica viva (Ty21a), que se obtiene de la modificación genética y consiguiente atenuación de la bacteria *Salmonella Typhi* y la vacuna viva atenuada contra la Influenza, que se modificó genéticamente para permitir su replicación efectiva en la mucosa nasofaríngea, pero no en los pulmones⁸.

Otra técnica recombinante es la utilización de un microorganismo como vector de una porción del ADN de un patógeno. El vector expresará una proteína de superficie del patógeno que tiene capacidad inmunogénica. Estas vacunas tienen la capacidad de inducir una respuesta inmune específica sin exponer al sujeto al patógeno, de presentar el antígeno de manera análoga a la infección natural y de replicarse en el huésped, con lo que aumenta la cantidad de antígeno inoculado. Los vectores más utilizados son virus y bacterias atenuadas también mediante técnicas recombinantes.

Las vacunas muertas: se les llama también inactivadas y se caracterizan por su incapacidad para replicarse o infectar al huésped. Éstas pueden componerse de microorganismos muertos completos, de componentes o fracciones de los mismos o de toxoides. Al no replicarse, la dosis completa del antígeno es administrada al momento de la inyección, requiriendo una dosis mayor del mismo. No pueden causar enfermedad o infección, ni siquiera en sujetos inmunodeprimidos y no es posible la difusión a sujetos no vacunados.

Tienen, en general, una respuesta antigénica menos intensa y duradera, fundamentalmente de tipo humoral que no se asemeja a la infección natural. Se necesitan varias dosis para la primovacunación, ya que la primera dosis sólo "inicia" o "prepara" al sistema inmune, teniendo respuesta inmunoprotectora después de la segunda o tercera dosis. Los títulos de anticuerpos decaen en el tiempo, requiriendo revacunaciones periódicas.

Tienden a ser más estables, no son lábiles al calor ni a la luz. Muy a menudo requieren de coadyuvantes y, por lo general, se administran por vía parenteral, sin verse afectadas por la presencia de anticuerpos circulantes en la mayoría de los casos.

Se obtienen mediante la inactivación por medios físicos o químicos de microor-

ganismos completos o sus toxinas (toxoides tetánico y diftérico). Para la obtención de vacunas fraccionales se prosigue con la purificación de los componentes antigénicos de interés, normalmente componentes de superficie del microorganismo de base proteica o polisacárida. Ejemplo de las fracciones proteicas es el antígeno de superficie de la hepatitis B. Las fracciones polisacáridas se componen de fragmentos de pared celular de bacterias o virus.

Las técnicas recombinantes también permiten la expresión de las partículas de interés en cultivos de levaduras o bacterias, mediante la introducción del segmento de DNA inmunogénico del patógeno en una célula huésped que puede producir grandes cantidades de la proteína antigénica. Ésta luego se aísla y utiliza como vacuna altamente purificada, obteniéndose una producción de bajo riesgo y grandes volúmenes. Ejemplo de esto es la vacuna anti hepatitis B, donde un segmento genético del virus se introduce en el genoma de células de levadura que luego producen el antígeno de superficie al replicarse (Tabla 2).

Vacunas polisacáridas: son vacunas inactivadas compuestas de subunidades consistentes en largas cadenas de azúcares de la cápsula de algunas bacterias. Se dispone de vacunas polisacáridas puras para neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* tipo b. La respuesta inmune es independiente de células T,

Tabla 2. Vacunas inactivadas completas

Virales	Influenza Rabia Antipolio inactiva Hepatitis A	Vacunas inactivadas fraccionales	Subunidades Hepatitis B Influenza Pertussis acelular Tifoidea Vi
Bacterianas*	Pertussis Tifoidea Cólera	Toxoides	Difteria Tétanos

*(No se encuentran disponibles en algunos países, como los EEUU)

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

por lo que no es siempre inmunogénica en niños menores de 18 meses de edad debido a su inmadurez inmunológica. Tampoco tienen un efecto de memoria a las dosis sucesivas e inducen anticuerpos de menor actividad funcional que los antígenos proteicos pues su respuesta es de tipo predominantemente IgM y escaso IgG.

Estas limitaciones de las vacunas polisacáridas se superan mediante la conjugación que consiste en la unión del antígeno con una proteína transportadora. Se han conjugado los antígenos polisacáridos a diferentes proteínas, como el toxoide tetánico y diftérico y la proteína externa de la membrana del meningococo. Existen vacunas polisacáridas conjugadas anti *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib), anti pneumococo y antimeningococo C.

La conjugación con una proteína tiene varios efectos: i) conversión de antígeno independiente a antígeno dependiente de linfocito T, ii) inmunogenicidad desde los primeros meses de vida, iii) aparición de efecto de refuerzo con las dosis de recuerdo (Tabla 3).

Otra técnica recombinante que se investiga es la utilización de ADN desnudo para inyectar directamente al huésped, quien luego replicaría en su organismo (normalmente tejido muscular) el antígeno inmunogénico. También en la línea recombinante se investiga la elaboración de vacunas antitumorales (melanoma, cáncer de mamas y de colon).

Tabla 3. Vacunas polisacáridas

Puras	Neumococo
	Meningococo
	<i>Haemophilus influenzae</i> b
Conjugadas	Neumococo
	<i>Haemophilus influenzae</i> b

Clasificación de las vacunas según su composición

Las vacunas se clasifican en monovalentes o polivalentes según si tienen uno o más antígenos de la misma especie (ej. vacuna neumocócica). Se les llama mixtas o combinadas cuando combinan dos o más antígenos de distintas especies en una única unidad de administración, como la vacuna anti difteria, pertussis y tétanos (DPT). Generalmente la combinación se realiza en el momento de la elaboración, pero también se podrían mezclar en el momento de la administración⁵.

Las vacunas simultáneas son aquellas en que los componentes inmunogénicos se administran en el mismo acto de vacunación, pero separados en distintos sitios anatómicos.

Modalidades de aplicación poblacional⁶

Dependiendo de los objetivos epidemiológicos y de Salud Pública que motivan a su aplicación. Hay vacunas de aplicación sistemática que corresponden a las usadas en programas de vacunación, las que se aplican a toda la población de modo de obtener elevadas coberturas que aseguren inmunidad colectiva. Son vacunas de interés individual y comunitario. Entre ellas están las vacunas que protegen contra la difteria, coqueluche, poliomielitis, sarampión, rubéola, parotiditis, etc. La vacuna antitetánica también se considera sistemática, aunque sólo confiere protección individual. Las no sistemáticas son vacunas de aplicación individual, basándose su utilización en las circunstancias individuales o ambientales del sujeto, o frente a brotes epidémicos, en cuyos casos se recurre a una campaña de vacunación. Las campañas de vacunación son actividades esporádicas, realizadas por periodos limitados y con objetivos específicos, utilizadas también para ampliar cobertura en países con mala

capacidad operativa para llevar a cabo un programa de vacunación.

Conceptos para la evaluación de calidad de las vacunas:

Eficacia de una vacuna: depende de la capacidad de generar el tipo de respuesta inmune apropiada, de la duración de la protección y de que el lugar de aplicación y el antígeno sean los adecuados. Estos beneficios deben evaluarse mediante ensayos clínicos aleatorios.

Efectividad de una vacuna: resultados o beneficios proporcionados cuando las vacunas son administradas en las condiciones habituales de vacunación de la población objetivo. Se evaluará una vez demostrada la eficacia y depende de ésta y de factores como la aceptación y accesibilidad de la población a la vacuna, la pauta de administración, conservación y manipulación. Normalmente la efectividad medida será menor a la eficacia debido a las dificultades logísticas del trabajo en terreno, pero por sus efectos indirectos, otorgados por la inmunidad de rebaño, puede finalmente resultar en efectos superiores a los experimentales. Por motivos éticos y prácticos no se evalúa experimentalmente, sino en estudios observacionales de tipo cohortes, caso y control, y estudios de las tasas de ataque durante brotes epidémicos.

Eficiencia de una vacuna: es la relación entre los resultados obtenidos (efectividad) y los recursos utilizados para llevar a cabo el programa respectivo. Se evalúa una vez demostrada la efectividad por medio de análisis de costo-efectividad y de costo-beneficio.

Costo-efectividad: costos evaluados en términos monetarios (costos de la vacunación y del tratamiento de sus efectos secundarios) y beneficios medidos en efectos de salud (años de vida ganados, infecciones evitadas, muertes evitadas,

etc). Este análisis permite elegir el programa más eficiente entre varias alternativas o compararlo con la estrategia vigente en ese momento (ej. tratamiento de los casos).

Costo-beneficio: costos y beneficios se valoran en términos monetarios. Los beneficios se estiman como la diferencia entre los costos monetarios directos e indirectos de la enfermedad *con* y *sin* el programa de vacunación. Permite evaluar económicamente el programa y comparar los beneficios que puedan proporcionar a la comunidad distintos programas con costos similares.

PARTE II: PROGRAMAS DE VACUNACIÓN⁷

Los programas de vacunación son acciones concertadas que requieren de una estructura organizacional, voluntad política, financiamiento, seguimiento y evaluación permanente de sus objetivos. Con base en el Programa Ampliado de Inmunizaciones, cada país confecciona su programa basándose en consideraciones epidemiológicas locales y en su capacidad de llevarlo a cabo operativamente.

Incorporación de una vacuna al programa

Debe tomarse en cuenta la calidad de la inmunidad conferida por la vacuna, su seguridad y reacciones adversas, su efectividad y eficiencia, el calendario más apropiado para su aplicación, su aceptabilidad social, las asociaciones vaccinales posibles, la estrategia de vacunación que se implementará (individual o colectiva) y cómo se insertará en el calendario total del programa. La selección de los problemas de salud para los cuales debe implementarse un programa de vacunación requiere que la enfermedad sea un problema mayor de Salud Pública, prevenible, para el cual hay disponibilidad de una vacuna, que el control de la

enfermedad por medio de la vacunación sea factible (es posible mantener la cadena de frío, contar con manipuladores calificados) y costo-efectiva. Debe reconocerse el momento apropiado para retirar una vacuna del programa si es que se ha logrado la erradicación de la enfermedad y el riesgo de complicaciones por la vacuna se torna mayor que el de enfermar. Todas estas consideraciones deben estar en evaluación permanente, considerando una situación epidemiológica cambiante y una oferta de vacunas que se renueva y aumenta.

Para considerar que es posible la reducción o control de la incidencia de una enfermedad infecciosa mediante vacunación deben darse tres condiciones: i) disponibilidad suficiente de vacunas, ii) estabilidad para su almacenamiento y utilización, iii) administración a lo menos al 80 a 95% de la población en riesgo.

Calendarización y espaciamiento entre vacunas

Estos son dos de los aspectos más importantes para el uso apropiado de las vacunas⁸. La calendarización de las vacunas se basa en el conocimiento epidemiológico de la enfermedad en cada país y en consideraciones tecnológicas, logísticas, socioeconómicas y en la factibilidad y aceptabilidad social de dicha calendarización. La edad de vacunación se determina de acuerdo a la epidemiología de la enfermedad, la edad de mayor riesgo de exposición, la gravedad de la enfermedad a diferentes edades, la capacidad de los niños de desarrollar una respuesta inmune y la existencia de anticuerpos maternos circulantes.

Un calendario de inmunización debiera indicar el menor número posible de sesiones de vacunación, con la administración conjunta de varias vacunas en una misma sesión, lo que permite lograr una inmunización más amplia en cada

niño. Unir las sesiones de vacunación con los controles de salud programados ayuda a mejorar el cumplimiento del programa de vacunación, reduciendo el número de visitas al centro de salud y los costos, facilitando la introducción de nuevas vacunas y el logro de altas coberturas. La administración simultánea de varias vacunas es especialmente beneficiosa en países donde la gran mayoría de las vacunaciones se llevan a cabo en forma de campañas masivas. Vacunas concentradas, con gran poder antigénico y que sólo requieren un par de inyecciones son ideales en este contexto. La adecuada separación entre vacunas reduce el riesgo de reacciones adversas.

El calendario propuesto debe ser evaluado en terreno para conocer su efectividad. Se considera efectivo un calendario en que al menos un 95% de la población vacunada desarrolla la presencia de anticuerpos específicos y en que éstos confieren protección total a una proporción significativa de esa población. La cobertura de vacunación en una población es el factor más importante para el control o erradicación de una enfermedad y para la efectividad de un programa de vacunación. El calendario debe ser evaluado periódicamente para ajustarse a las nuevas circunstancias. El calendario de las OMS contempla la aplicación de 6 vacunas durante el primer año de vida.

Intervalos de vacunación

Se sostiene que, en promedio, el intervalo teórico ideal entre dosis de una vacuna es de un mes. Este intervalo puede prolongarse hasta los tres meses entre las dos primeras inyecciones y hasta seis meses entre la segunda y tercera. La cuarta dosis debe administrarse entre seis y veinticuatro meses después de la anterior. Toda dosis de recuerdo posterior a ésta se aplica en intervalos de cinco a siete años durante la infancia y cada diez años en la edad adulta⁶. En

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

caso de retraso en una dosis o de interrupción del programa de vacunación este no debe considerarse fracasado ni administrarse dosis adicionales, sino que debe retomarse en el punto donde quedó, respetando los intervalos, hasta completar el número de dosis que corresponden a la edad del sujeto. Los intervalos de tiempo superiores a los fijados por el calendario de vacunación no reducen las concentraciones finales de anticuerpos. La administración de vacunas a intervalos menores al mínimo recomendado puede disminuir la respuesta inmune, y en el caso de algunas vacunas puede dar lugar a un aumento en las reacciones adversas sistémicas.

En el caso de vacunas diferentes, la administración simultánea entre aquellas más ampliamente utilizadas no tiene contraindicaciones y no debiera producir una respuesta debilitada ni mayores efectos adversos.⁸ Dos vacunas a microorganismos inactivados pueden administrarse con cualquier intervalo de tiempo entre sí, o simultáneamente si se aplican en lugares anatómicos diferentes. Vacunas muy reactogénicas, pueden aumentar los efectos secundarios y conviene administrarlas por separado en el tiempo (ej anticolérica y tifoidea parenteral). En el caso de la administración de vacunas a microorganismos vivos y muertos, éstas se pueden administrar con cualquier intervalo de tiempo entre dosis o simultáneamente en lugares anatómicos diferentes. Una excepción a esto lo constituye la administración de las vacunas anticolérica y antifebrea amarilla, ya que su administración conjunta reduce la respuesta inmunitaria por lo que deben inyectarse con al menos tres meses de intervalo. La administración de dos vacunas a microorganismos vivos atenuados es posible de forma simultánea o separada por al menos 4 semanas, a excepción de la vacuna antipolio oral que se puede administrar en cualquier momento en relación con la trespírica, antivariçela, y antitetánica oral⁶.

La administración de inmunoglobulinas y vacunas muertas no requieren de ningún intervalo de tiempo, sólo sitio anatómico diferente. No deben administrarse simultáneamente vacunas vivas con inmunoglobulinas. Para todas las asociaciones descritas es importante atenderse a las recomendaciones del fabricante (Tabla 4).

Asociaciones vaccinales

La administración de dos o más vacunas en una misma jeringa permite vacunar a un número máximo de personas, contra un número máximo de enfermedades, con el mínimo de inyecciones. Sin embargo, la asociación de dos o más antígenos tiene el riesgo de que su eficacia se reduzca o la respuesta se anule por inhibición competitiva o agotamiento del sistema inmune, pudiendo además intensificarse las reacciones adversas, además de ciertas limitaciones farmacocinéticas, de estabilidad de las vacunas y de conservación. Por esto, las asociaciones vaccinales deben usarse sólo si su efectividad y seguridad están demostradas, como son el caso de la DPaT (tétanos acelular) y Haemophilus influenzae b (Hib).

PARTE III: SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Inocuidad de las vacunas⁸

Las vacunas no están exentas de riesgos o efectos adversos. Estos efectos adversos se componen de un grupo de reacciones locales y sistémicas menores

bien conocidas y autolimitadas, y de otro grupo de efectos menos conocidos, infrecuentes, pero más serios para la salud de los individuos. En muchos países industrializados la percepción de la población del riesgo de sufrir un efecto adverso frente a ciertas vacunas es mayor que la percepción de riesgo respecto de las enfermedades que esas mismas previenen.

La aparición de cualquier incidente médico asociado temporalmente a la vacunación se considera un potencial efecto adverso, sin que eso signifique necesariamente que haya una relación causal entre ambos⁶. Las reacciones adversas dependen de características del huésped y de los componentes de la vacuna. Puede haber reacciones adversas relacionadas con hipersensibilidad al huevo en que se ha cultivado el virus, a antibióticos adicionados al medio de cultivo, a los preservantes u otros aditivos o al propio antígeno. Un preservante muy utilizado cuyo potencial para generar efectos tóxicos no se conoce bien es el thimerosal, uno de cuyos productos de degradación es etil mercurio, mercurio orgánico que se presume podría tener efectos neurotóxicos en humanos (en especial en el feto) similares a los que se conocen para el metil mercurio que se acumula en peces de agua dulce y salada.

Son los efectos adversos graves los que producen alarma y desconfianza en el público y que ha significado reducciones de cobertura tales que han ocasionado brotes epidémicos de enfermedades inmunoprevenibles en países industrializados⁸. El manejo del tema de la segu-

Tabla 4. Intervalos mínimos recomendados⁴

Dos antígenos muertos	Ninguno
Un antígeno muerto y uno atenuado	Ninguno
Dos antígenos atenuados	Simultaneidad o 4 semanas

ridad de las vacunas es crucial para mantener la confianza, sobretodo cuando la vacunación es una decisión individual. Debe considerarse además que las vacunas son productos farmacéuticos aplicados en individuos sanos, principalmente niños, por lo que las exigencias en términos de seguridad son más altas que para otros productos farmacológicos. Por otra parte, el uso masivo de las vacunas implica que la aparición de efectos adversos tiene el potencial de impactar a un grupo grande de la población.

Los ensayos clínicos realizados para probar las vacunas se realizan en grupos de sujetos en los que se podrán detectar los efectos adversos de presentación frecuente. Sin embargo, aún en grandes estudios en la última etapa de evaluación de una vacuna, aquellas reacciones adversas muy infrecuentes pueden no ser detectadas. Por lo anterior, la detección de estos cuadros raros o infrecuentes depende del monitoreo permanente de los efectos adversos con un sistema de vigilancia epidemiológica.

La elaboración y actualización de los programas de vacunación debe establecer el balance entre los beneficios y riesgos potenciales, basándose en la información obtenida por estos mecanismos de monitoreo de efectos adversos. En EE.UU. se ha reemplazado la vacuna antipolio oral, productora de enfermedad por virus vacuna, por la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), más segura. Se piensa que la vacuna antipolio oral debiera ser discontinuada lo antes posible en virtud del elevado nivel de circulación del virus vacuna⁵. Otro ejemplo de vacuna sustituta es el reemplazo del componente de tos ferina (de célula entera) de la vacuna DPT por una vacuna acelular (DPaT).

La clasificación de efectos adversos se puede realizar por su frecuencia de presentación, su extensión (localizado, sistémico), severidad, atribución de cau-

alidad y posibilidad de prevenir los eventos. Una clasificación reciente⁸ los divide en: i) eventos inducidos por la vacuna, que no se espera hubieran ocurrido de no existir la exposición (ej. parálisis poliomiélica por virus vacuna); ii) eventos potenciados por la vacuna, que hubieran ocurrido de todos modos, pero son precipitados por la vacunación (ej. debut con convulsión febril en un niño tras la vacunación); iii) eventos "programáticos", producto de errores en la manipulación, almacenamiento, preparación, o administración de la vacuna; iv) eventos coincidentes, que se sobreponen temporalmente con la vacunación sin relación causal.

Entre los temas que han suscitado el interés del público está el de la vacuna tres vírica (sarampión, parotiditis y rubéola) y el autismo, para lo cual estudios subsecuentes no encontraron ninguna asociación. En el caso de la vacuna oral anti rotavirus a virus vivo atenuado, ésta se retiró del mercado en 1999 en EE.UU., poco después de su aprobación para uso masivo, dada su asociación con un número excesivo de casos de intususcepción, resultando en un buen ejemplo del funcionamiento de los sistemas de vigilancia epidemiológica. Esto es muy valioso para países como EE.UU. donde el riesgo de muerte infantil por rotavirus es muy bajo, y por lo tanto, el riesgo del efecto adverso puede hacerse inaceptable. Sin embargo, el riesgo de muerte infantil por rotavirus en países pobres es altísimo, claramente superando en mucho al riesgo del efecto adverso por la vacuna. Este punto abre el debate sobre las decisiones de Salud Pública relativo al tema de la seguridad vaccinal y su inclusión en programas de vacunación en países con características epidemiológicas distintas.

Otro aspecto de la seguridad de las vacunas tiene que ver con que una dosis que confiere protección durante la infancia (cuando la enfermedad es más benigna), puede dejar a adultos expues-

tos a una enfermedad más tardía y más severa, como es el caso de la varicela. En estos casos, la decisión de aplicar dosis de recuerdo se debe tomar cuando la cobertura vaccinal sea tan alta como que el virus salvaje ya no esté en circulación para producir el efecto de memoria en los sujetos inmunizados.

Como proveedor de salud, es importante estar alerta a las recomendaciones del fabricante y a las contraindicaciones o precauciones que se deben tener frente a cada vacuna. Existen, sin embargo, muchas creencias equivocadas a este respecto. No constituyen una contraindicación la presencia de enfermedad leve, ya sea un cuadro respiratorio alto o gastrointestinal agudo, con o sin fiebre; el antecedente de reacciones locales leves o fiebre baja después de una dosis previa de la vacuna; terapia antibiótica concurrente; convalecencia de enfermedad aguda; prematuridad; lactancia. En los EEUU el CDC mantiene información disponible en el sitio web del Programa Nacional de Inmunización, < <http://www.cdc.gov/nip> >.

Otro escenario relativo a la seguridad de las vacunas es el de países en desarrollo, en los cuales las coberturas son insuficientes. En estos países la meta es lograr coberturas adecuadas, mantenidas en el tiempo, con vacunas de buena calidad elaboradas en laboratorios que se sometan a control de calidad y dentro de su fecha de vencimiento, y que se sigan los procedimientos adecuados para la vacunación. Son fundamentales la formación profesional, adecuada manipulación, transporte, almacenamiento y administración de las vacunas. Otro tema relativo a la inocuidad de las vacunas en estos países es el de la seguridad de las inyecciones, la esterilización de los equipos, la evacuación de desechos y la capacitación. Una de las formas de mejorar la seguridad de las inyecciones ha sido la utilización de jeringas desechables y no reutilizables (auto-disable syringe).

COMENTARIO FINAL: PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES

El PAI se crea en 1974, constituyendo una estrategia conjunta de la OMS/OPS y de los países con el objetivo de aumentar el número de vacunas en uso hasta la fecha y de elevar las coberturas de vacunación, especialmente en los países en desarrollo², para alcanzar niveles protectores adecuados. Hoy, además de los niveles de vacunación, se propone como objetivos la erradicación de la poliomielitis y la eliminación del tétanos neonatal y del sarampión. Es importante reconocer que la situación de cobertura es de gran desigualdad entre aquellos países con y sin recursos, infraestructura y voluntad política para llevar a cabo los programas.

Los objetivos del PAI en Chile son disminuir la mortalidad y morbilidad por difteria, tos convulsiva, tétanos, tuberculosis e infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b; eliminar el sarampión, el tétanos neonatal y en el menor de cinco años, y la meningitis tuberculosa; erradicar la poliomielitis¹¹. Según el Informe Global 2002 de la OMS, en Chile no hay casos reportados de difteria desde 1997, no hay casos de sarampión desde el 2000, no ha habido casos de polio ni tétanos neonatal desde 1980, pero persistirían sobre 1500 los casos anuales de pertussis. La cobertura para prácticamente todas las vacunas del programa sería mayor al 95%.¹² En 2003 hubo un caso de sarampión confirmado en Chile, importado desde Japón, sin casos secundarios¹³.

Para la erradicación de la poliomielitis, la estrategia de vacunación de amplia cobertura debe acompañarse de un estricto proceso de vigilancia de todos los casos de parálisis flácida aguda que ocurran en niños. Así, se combinan las vacunaciones masivas con vacunaciones localizadas, casa-a-casa, en las localidades en que se detecte persistencia de

casos o en bolsones de baja cobertura que tienen el potencial de perpetuar la transmisión de la enfermedad. En 1994, las Américas fueron declaradas libres de polio².

Para que el PAI cumpla sus objetivos a nivel mundial, se requiere elevar las coberturas de vacunación en muchos países en desarrollo. Por otra parte, se requiere del desarrollo de nuevas vacunas destinadas específicamente a estos países. Sin embargo, una nueva vacuna puede tardar 12 años en estar disponible para su comercialización y las instalaciones para su manufactura son de implementación lenta y costosa, por lo cual, en general, dejan un escaso margen de beneficios económicos respecto de otros productos farmacéuticos. Es así que el número de fabricantes de vacunas ha decrecido en los últimos 25 años¹⁵.

Dado que el desarrollo y producción de nuevas vacunas es un objetivo permanente, se formó la Alianza Global para Vacunas e Inmunización (GAVI), que reúne a la OMS, UNICEF, Banco Mundial, gobiernos nacionales, ONG's, la Fundación Bill y Melinda Gates, la industria de las vacunas de diversos países, Fundación Rockefeller, programas de Salud Pública, etc. Entre sus objetivos principales se cuenta el fomentar y acelerar la investigación y desarrollo de nuevas vacunas, especialmente aquellas conocidas como vacunas para mercados en desarrollo (developing market vaccines), particularmente anti HIV, malaria y tuberculosis¹⁴. Se deben desarrollar estrategias de mercado especiales para estas vacunas, basadas en un bajo margen de ganancias, pero elevado volumen de ventas. Las estrategias del grupo son múltiples y abordan los derechos de patente, la promoción del desarrollo de la industria de vacunas en países en desarrollo y la búsqueda de estabilidad en la demanda.

Para el mundo desarrollado en cambio,

lo importante es asegurar la provisión de vacunas de uso restringido que suelen no cubrir los costos de su fabricación por la baja demanda -tanto así que algunas han salido del mercado¹⁵, y estimular la investigación y desarrollo de nuevas vacunas para enfermedades propias de países industrializados.

REFERENCIAS

- 1.- BURNS I, ZIMMERMAN R. Overcoming barriers to immunization. J Fam Pract 2001; 50: S48-S51.
- 2.- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. The history of vaccination. <http://www.who.int/vaccines-diseases/history/history.shtml> (Acceso 4/3/2004).
- 3.- BRUNDTLAND GH, BELLAMY C, WOLFENSOHN J. Vacunas e inmunización: situación mundial: Resumen de orientación. Documento OMS: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/ExecSumm-S.pdf>
- 4.- REPETTO G, editor. Enfermedades infecciosas inmunoprevenibles. Clínica, epidemiología, vacunas. 1ª Ed. Santiago: Ediciones Universidad Católica de Chile; 2003.
- 5.- ARMANDOLA E. Conference report -global vaccines- what are the challenges? Medscape General Medicine 5 (4), 2003 <http://www.medscape.com/viewarticle/464593> (Acceso 4/3/2004).
- 6.- PICAZO J J. Editor. Guía práctica de vacunaciones 2002. <http://www.vacunas.net/guia2002.htm> (Acceso 2/3/2004).
- 7.- AJJAN N. Vaccination. Pasteur Mérieux, Serums & Vaccins. Lyon, France. Third edition. 1991.
- 8.- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, The Pink Book. 8va Ed. Febrero 2004. <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/prinvac.rtf> (Acceso el 1/3/2004).
- 9.- DOEPEL L. First Human Trial Shows

- that an Edible Vaccine is Feasible. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). National Institutes of Health (NIH). Abril 1998. <http://www.niaid.nih.gov/newsroom/releases/ediblevacc.htm> (Acceso 2/3/2004).
- 10.- ELLIS R. New technologies for making vaccines. En Plotkin S, Mortimer E. Vaccines. W.B. Saunders Company, 1988.
- 11.- MINISTERIO DE SALUD, CHILE. Manual Programa Ampliado de Inmunizaciones Dirigido a Profesionales Sector Privado de Atención en Salud.
- 12.- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2002 global summary. Diciembre 2002.
- 13.- MINISTERIO DE SALUD, CHILE. Boletín Semanal Vigilancia Integrada Sarampión-Rubéola en Chile, año 2004. <http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Sarampion/sarampion.htm> (Acceso 4/3/2004)
- 14.- GLOBAL ALLIANCE FOR VACCINES AND IMMUNIZATION (GAVI). Assessing the global needs for vaccine research and development. Results of a joint GAVI/WHO meeting, Geneva, 4-5 November 1999. http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/gavi_global_need_99.pdf (Acceso 3/3/2004).
- 15.- BARNETT E, KLEIN J, PARADISO P et al. Vaccines, how they are made, supplied, and monitored or the health and safety of our children. Continuing medical education, Boston University School of Medicine. 2003. Medscape. <http://www.medscape.com/viewprogram/2784>