

Presente y futuro de las vacunas

Dr. Miguel Tregnaghi*

Ya en las últimas décadas del siglo pasado, observamos una gran aceleración en el desarrollo de la investigación en biología, microbiología, inmunología, bioquímica y genética molecular. Ello ha permitido notables avances y nuevos enfoques en el diseño de las vacunas y las nuevas tecnologías permitirán, en un futuro próximo, conseguir nuevas preparaciones y algún día disponer de una "vacuna ideal" cuyas características quedan reflejadas en la *Tabla 1*. Estos objetivos están hoy en día a nuestro alcance y firmemente integrados en la investigación sobre vacunas.

NUEVAS VACUNAS DE USO ACTUAL

Vacuna antivariçela

Si bien se dispone desde hace más de tres décadas de una vacuna a virus atenuados contra la varicela preparada con la cepa Oka, especialmente utilizada en Japón, recién en los últimos años se ha extendido a los países occidentales.

Vacuna antipoliomielitis inactivada de mayor potencia

A la antigua vacuna Salk se le ha incrementado la potencia antigénica y está estandarizada de acuerdo con las referencias de la OMS. Se conoce con la sigla IPV.

Vacunas antipertussis acelulares

Están constituidas por uno o varios componentes bacterianos, que incluyen la toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa, la pertactina y diversos aglutinógenos de las fimbrias. Se han mostrado inmunogénicas y presentan menor reactogenicidad cuando se las compara con las actuales, de células enteras. Son bien toleradas por adultos y se está evaluando la aplicación en ellos para redu-

cir el principal reservorio de la enfermedad y disminuir su incidencia global.

Vacunas conjugadas

Los polisacáridos son antígenos con propiedades independientes del timo; es decir, carecen de la capacidad de activar de manera eficaz a los linfocitos T ayudantes (*helpers*) y, por consiguiente, su inmunogenicidad es débil (especialmente en los niños menores de 18 meses); además, no inducen memoria inmunológica. La conjugación de polisacáridos a proteínas transportadoras tiene por objeto transformar la respuesta inmunológica de tipo humoral (timo-independiente) producida por los polisacáridos en una respuesta inmunitaria mediada tanto por la inmunidad humoral como por la inmunidad celular (timo-dependiente), con el consiguiente desarrollo de una respuesta anamnésica eficaz cuando se administran dosis de refuerzo. Este es el fundamento de las actuales vacunas conjugadas contra el *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*.

TABLA 1. Características de la vacuna "ideal"

- Reproducir (mimetizar) una respuesta inmunológica similar a la de la infección natural.
- Efectiva (más del 90% de protección).
- Mínimos efectos secundarios y completamente segura.
- Inmunidad persistente a largo plazo.
- Dosis única y compatible con otras vacunas.
- Administración no invasiva (vía oral preferentemente).
- Administración precoz en los primeros meses de la vida.
- Estable a temperatura ambiente.
- Fácil producción y económicamente asequible.

* Comité de Infectología. Filial Córdoba. Sociedad Argentina de Pediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil de Córdoba.

Vacunas combinadas

Se entiende por vacunas combinadas a las que contienen dos antígenos diferentes o más en una sola inyección por dosis administrada. En sentido estricto, serían aquellas que permiten la mezcla de los diferentes antígenos de forma estable y permanente (compatibilidad físico-química-biológica) en un único frasco ampolla o inyección. Por extensión, deben considerarse como vacunas combinadas a aquellas en las que los diferentes antígenos se encuentran previamente separados y se mezclan, de forma extemporánea, en el mismo momento de su administración; en estos casos, parte de los antígenos de la vacuna se encuentran en fase líquida y otros en forma liofilizada, reconstituyéndose en el momento de la inyección, ya sea a partir de frascos separados o bien, mediante jeringas de doble cámara.

Las vacunas combinadas clásicas se vienen utilizando de forma habitual en los programas de inmunización desde hace muchos años. La combinación difteria-tétanos (DT) y la difteria-tétanos-pertussis (DTP) se utilizan desde hace más de 30 años. Desde 1956 se combina la vacuna antipoliomielítica trivalente (serotipos I-II-III) tanto en forma de vacuna inactivada (VPI) como atenuada (VPO). La combinación sarampión-rubéola y la vacuna triple vírica (SRP) se vienen empleando desde 1971. Desde 1981 se dispone de la vacuna antineumocócica polivalente de 23 antígenos.

La existencia de nuevas vacunas aprobadas para el uso en los últimos años en diversos países, como la vacuna contra la hepatitis B (VHB), contra la hepatitis A (VHA), las vacunas conjugadas de *H. influenzae* b (Hib), la mayoría con vacuna acelular de pertussis (Pa) han permitido el desarrollo de nuevas vacunas combinadas (VHB-VHA, DTPa, DTPa-Hib, DTPa-VHB, DTPw-Hib-VHB, DTPa-Hib-PVI, DTPa-Hib-VHB-PVI) de uso actual en diversos países.

PERSPECTIVAS PARA EL DESARROLLO DE LAS VACUNAS DEL FUTURO

Principales perspectivas para el desarrollo de nuevas vacunas

Nuevas estrategias en la formulación de las vacunas

Dos estrategias diferentes se están investigando en relación con la formulación de las nuevas vacunas y cuyo fin es el de conseguir, por un lado, vacunas poliantigénicas de lenta liberación en el organismo mediante técnicas de microencapsulación y, por otro lado, aumentar la potencia inmunógena mediante nuevos adyuvantes e inmunomoduladores (Tabla 2).

- *La microencapsulación:* consiste en “envolver” antígenos vacunales en polímeros biodegradables que produzcan una libe-

TABLA 2. *Perspectivas de vacunas en el futuro*

<i>Nuevas estrategias en la formulación</i>	<i>Nuevos sistemas de producción</i>	<i>Futuras vacunas combinadas</i>
<p><i>Microencapsulación:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Polímeros biodegradables <p><i>Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Análogos sintéticos del lípido A • Monofosforil lípido A (MPL) • Polirribonucleótidos sintéticos <p><i>Muramil dipéptidos (MDP) y análogos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Emulsiones oleosas (saponinas y escualenos) • Adyuvantes particulados (liposomas) • Imiquimod • Toxina termolábil de <i>E. coli</i> • Dehidroepiandrosterona (DHEA) 	<p>Vacunas de vectores (bacterianas y víricas)</p> <p>Vacunas de ácidos nucleicos</p> <p>Vacunas en plantas transgénicas</p> <p>Vacunas de virus resortantes</p> <p>Replicones</p> <p>Vacunas idiotípicas</p> <p>Vacunas glucoconjugadas</p> <p>Vacunas peptídicas</p>	<p>Múltiples combinaciones posibles</p>

ración lenta y programada de estos antígenos en el organismo, lo que permitiría obviar la necesidad de dosis adicionales de vacunas. Estos polímeros están constituidos generalmente por liposomas y deben presentar las siguientes características: ser inocuos para el organismo humano, biodegradables, estables durante prolongados períodos de tiempo, reproducibles en calidad y físicamente compatibles con el antígeno vacunal. Técnicamente se presentan como microesferas de un tamaño variable entre 10 a 200 micras de diámetro y, dependiendo de su formulación, permiten la liberación programada de los antígenos que transportan durante períodos de tiempo que oscilan de unos pocos días a varios meses. Con esta tecnología teóricamente es posible formular microesferas biodegradables que, inyectadas o administradas por vía oral en los primeros meses de la vida permitan liberar antígenos vacunales con una cadencia de liberación superponible a los actuales calendarios de vacunación (2, 4, 6, 15 meses para el caso de la DTP, por ejemplo) con lo que se evitarían administraciones adicionales y visitas médicas.

- *Nuevos adyuvantes e inmunomoduladores:* Se están investigando con el fin de aumentar la capacidad inmunógena (que se puede expresar como mayores títulos de anticuerpos, menor número de dosis o ambos) de los antígenos vacunales mediante la estimulación inespecífica de la respuesta humoral y celular. Hasta el momento, el único adyuvante aprobado en vacunas humanas es el aluminio en sus distintas formas de sales (hidróxido y fosfato de aluminio) y es un componente habitual en algunas de las vacunas ampliamente utilizadas (DTP, hepatitis B, hepatitis A, etc.). Entre las limitaciones más importantes de las sales de aluminio se incluyen el no permitir la liofilización ni la congelación de las vacunas que las llevan y, por otro lado, que su poder inmunógeno se limita a aumentar la respuesta inmune de tipo humoral y no la de tipo celular. Todo ello ha motivado la búsqueda de nuevas sustancias que obvien algunos de estos inconvenientes y que se muestren eficaces e inocuas,

algunas de ellas con resultados esperanzadores pero muchas con un grado de toxicidad demasiado elevado para su uso en la especie humana.

Nuevas vías de administración (vía mucosa)

Una de las maneras más directas de facilitar la administración de vacunas, es el desarrollo de vacunas aplicables por vía mucosa, como la oral, nasal, rectal o vaginal. La respuesta que se induce localmente es del tipo IgA, aunque también se produce respuesta IgG.

Las enfermedades contra las cuales se ha dirigido el desarrollo son, en primer lugar, aquellas causadas por agentes cuyas vías de transmisión son el aparato digestivo (*E. coli*, salmonelas, shigellas, *V. cholerae* y, especialmente, nuevas vacunas para rotavirus) y el aparato respiratorio (influenza y VRS) y contra enfermedades de transmisión sexual (SIDA, herpes y papilomavirus).

Nuevos sistemas de producción de vacunas

El desarrollo tecnológico anteriormente comentado permitirá obtener nuevas vacunas con sistemas de producción basados en la biología molecular y en la ingeniería genética. Entre estos nuevos sistemas se destacan los siguientes tipos de vacunas:

- *Vacunas peptídicas:* Las proteínas bacterianas o virales con capacidad antigénica presentan múltiples fragmentos (epitopos) que determinan su especificidad antigénica, pero sólo un número limitado de ellos está relacionado con una respuesta protectora eficaz. Mediante ingeniería genética y la utilización de anticuerpos monoclonales es posible identificar secuencias de oligopéptidos con capacidad inmunológica y posteriormente sintetizarlos químicamente, haciéndoles que adopten una configuración espacial adecuada (mimotopos) para poder ser reconocidos por el sistema inmunológico del individuo.
- *Vacunas de vectores:* Consisten en vacunas que utilizan vectores vivos atenuados (bacterias o virus) que expresan, por recombinación genética, proteínas de otros gérmenes contra los que se pretende in-

munizar. Existe una amplia variedad de microorganismos potencialmente útiles para poder ser aplicados como vectores vivos atenuados (Tabla 3). Al vector elegido se le introducen plásmidos (material genético extracromosómico) que codifican antígenos vacunales específicos que corresponden a otros patógenos contra los cuales queremos inmunizar y de esta forma, durante la fase replicativa del vector, los plásmidos introducidos son recombinados genéticamente y expresados para su procesamiento por el sistema inmunológico del individuo vacunado. También se está trabajando con vectores vegetales mediante la introducción de ADN en sus células. El principio es el siguiente: los genes que codifican para los antígenos de elección se insertan en el vegetal y al expresarse, dan lugar a las

moléculas antigénicas capaces de inducir la respuesta inmunitaria una vez ingerido el vegetal. Estos vectores vegetales podrían ser una alternativa fácil y económica para llegar a inmunizar masivamente a poblaciones de difícil acceso.

- *Vacunas de ácidos nucleicos*: Son las también llamadas vacunas polinucleótidas y surgen tras la comprobación de que la inyección intramuscular de una molécula de ADN o ARN en el ratón da lugar a la síntesis de la proteína codificada por el ácido nucleico, sin evidencia de que el ADN inyectado se integre en el sistema cromosómico del huésped. Estas observaciones abren el camino al empleo de esta técnica en el campo de la terapia génica y en el desarrollo de nuevas vacunas.
- *Vacunas idiotípicas*: Derivan de la teoría de la red idiotipo-antiidiotipo de Jerne para explicar la regulación del sistema inmunológico. Se basan en la capacidad de los anticuerpos antiidiotípicos para generar una respuesta inmune específica. En la Tabla 4 se muestran algunos de los modelos experimentales con los que se ha trabajado en los últimos años empleándolos como vacunas idiotípicas.
- *Vacunas conjugadas futuras*: El desarrollo de nuevas vacunas conjugadas se orienta a conseguir con éxito vacunas glucoconjugadas con otros serotipos de meningococos y neumococos y otras bacterias capsuladas como *Streptococcus* del grupo B y distintos serotipos de *Staphylococcus aureus*.
- *Vacunas combinadas futuras*: En el momento actual existe un gran desarrollo de investigación dirigido a la creación de las vacunas combinadas del futuro que incluyan numerosos antígenos, como las vacunas de siete antígenos (DTPa-Hib-VPI-VHB-VHA). Otra vacuna combinada en desarrollo es la vacuna tetravérica, que asocia sarampión-rubéola-parotiditis con la vacuna de la varicela (S-R-P-V). También están en distintas fases de desarrollo la combinación de distintas vacunas conjugadas (Hib-Pn de 7, 9 y 11 serotipos Men A-C). Es posible que todo este tipo de vacunas combinadas a las

TABLA 3. Microorganismos utilizados en vacunas de vectores

Bacterias	Virus
<i>Salmonella</i> spp (<i>S. typhimurium</i> Aro) (-) <i>S. typhimurium</i> Dam (-)	Vaccinia
Bacilo Calmette-Guérin (BCG)	Poxvirus aviares (<i>Canary pox</i>)
<i>Lactobacillus</i>	Adenovirus Picornavirus
<i>E. coli</i>	Varicela-zoster
	Herpes virus
	Influenza

TABLA 4. Modelos experimentales en vacunas idiotípicas

Organismo	Anticuerpo antiidiotípico	Huésped
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Monoclonal	Ratón
<i>Escherichia coli</i>	Monoclonal	Ratón
<i>Listeria monocytogenes</i>	Policlonal	Ratón
<i>Trypanosoma rhodesiense</i>	Policlonal	Ratón
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Policlonal	Conejo
<i>Schistosoma mansoni</i>	Monoclonal	Rata
Hepatitis B	Policlonal Monoclonal	Conejo Ratón
Poliovirus tipo II	Monoclonal	Ratón
Rabia	Policlonal Monoclonal	Conejo Ratón
Herpes simplex	Policlonal	Conejo

que se hace referencia, estén disponibles en unos pocos años para su aplicación en programas de inmunización universal. Las principales ventajas de las vacunas combinadas son, en primer lugar, que la combinación de múltiples antígenos permite disminuir el número de inyecciones y el número de visitas médicas que precisa el niño, con la máxima eficacia operativa. De esta forma se lo inmuniza contra múltiples enfermedades en una sola vez, lo que permite, además, mejorar las coberturas vacunales. En los países en vías de desarrollo, en los que los niños disponen de un número muy limitado de oportunidades para ser vacunados, las vacunas combinadas son la medida más eficaz para la introducción de nuevas vacunas (hepatitis B, hepatitis A, Hib, meningococo, etc.) en los programas ampliados de inmunización (PAI). Por otra parte, la combinación de antígenos permite simplificar los programas de vacunación. Finalmente, otra ventaja importante es que permitirían una reducción de los costos de los programas de vacunación al disminuir el material de inyección, el número de consultas médicas, el gasto de conservación (cadena de frío) y el almacenamiento del material.

Sin embargo, existen numerosos problemas que dificultan el desarrollo de las futuras vacunas combinadas. Cada nuevo antígeno por separado y aquellos asociados en la vacuna combinada deben ser considerados como nuevas vacunas y superar las fases de investigación y desarrollo comprobando su eficacia, seguridad y estabilidad, lo que exige tiempo y grandes inversiones económicas. La combinación de nuevos antígenos con vacunas pre-existentes debe permitir que la mezcla sea estable desde el punto de vista físico, químico y biológico y que no precipiten ni se aglutinen al ser mezclados. Además, no debe existir interferencia inmunológica y la eficacia de las nuevas vacunas combinadas, así como la seguridad y la tolerancia, debe ser igual o superior a la obtenida con cada uno de los antígenos administrados por separado.

Existen, por otra parte, problemas derivados de los conservantes, estabilizantes, tampones y adyuvantes que se utilizan

en la combinación final de las vacunas. Además, hay que considerar los problemas derivados del volumen total a inyectar, el cual no debería sobrepasar idealmente la cantidad total de 0,5-1 ml. Finalmente, a la hora de diseñar las futuras vacunas combinadas se deben tener en cuenta las necesidades de los países individualmente considerados, ya que existen diferencias epidemiológicas de unos a otros y además, los esquemas vacunales y las logísticas empleadas difieren igualmente entre sí.

En resumen, las nuevas vacunas combinadas ya existentes y las que están actualmente en fase de investigación (Tabla 5) y cuya disponibilidad se prevé en los próximos años (Tabla 6) van a permitir grandes beneficios sanitarios al conseguir disminuir el número de inyecciones, facilitar la inclusión de nuevas vacunas en los programas de inmunización, mejorar las coberturas vacunales, reducir costos y permitir la armonización de los calendarios vacunales en aquellos países con características epidemiológicas y estructurales similares.

Tabla 5. Posibilidades técnicas de combinar vacunas

- Combinar antígenos en suspensión.
- Reconstrucción del liofilizado.
- Jeringas de doble cámara.
- Vacuna de vectores.
- Vacunas de ADN.

Tabla 6. Vacunas combinadas

Vacunas combinadas clásicas	Nuevas vacunas combinadas	Futuras vacunas combinadas
DT/Td	DTPa	dTpa
DTPe	DTPa-Hib	DTPa-HB-VPI-Hib
VPI/VPO	DTPe-Hib	Neumocócica (7, 9, 11 antígenos)
Triple vírica (SRP)	DTPe-HB	Meningocócica (1, 2 antígenos)
Neumocócica (23 antígenos)	DTPa-VPI-Hib	Tetravírica (SRP + varicela)
Meningocócica (2, 4 antígenos)	HA-HB	Otras combinaciones posibles

Tabla 7. Principales vacunas de interés pediátrico en fase de investigación o de perfeccionamiento*

<i>Antibacterianas</i>	<i>Antivirales</i>	<i>Antiparasitarias</i>
Meningococo B <i>H. influenzae</i> no tipificable Estreptococo A Estreptococo B <i>Shigella</i> <i>Chlamydia</i> Tuberculosis*	Citomegalovirus Dengue Hepatitis C Herpes simple HIV VSR VEB Rotavirus* Influenza A, B*	Toxoplasmosis Paludismo*

NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN EN VACUNAS DEL FUTURO

Las perspectivas futuras comentadas en el apartado anterior deben estar encaminadas a alcanzar una serie de objetivos que subsanen las deficiencias más importantes con las que nos encontramos en el momento actual en el campo de las vacunas pediátricas. En la *Tabla 7* se resumen las principales necesidades de investigación y los objetivos a conseguir.

Finalmente, hay que hacer mención al desarrollo de nuevas vacunas contra enfermedades de elevada morbimortalidad en pediatría y contra las que actualmente no existen medidas preventivas ni terapéuticas eficaces para muchas de ellas. ■

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Ada G. Combination vaccines: Present practices and future possibilities. *Biologicals* 1994; 22: 329-331.
- Andino R, Silvera D, Suggett SD et al. Engineering poliovirus as a vaccine vector for the expression of diverse antigens. *Science* 1994; 265:1448-1451.
- Cirillo JD, Stover CK, Bloom BR et al. Bacterial vaccine vectors and bacillus Calmette-Guérin. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1001-1009.
- Díaz Romero J, Outschoorn IM. Current status of meningococcal group B vaccine candidates: capsular or noncapsular? *Clin Microbiol Rev* 1994; 7:559-575.
- Ellis RW, Douglas RG. New vaccine technologies. *JAMA* 1994; 271: 929-931.
- Eskola J. Epidemiological views into possible components of paediatric combined vaccines in 2015. *Biologicals* 1994; 22: 323-327.
- Hall CB. Prospects for a respiratory syncytial virus vaccine. *Science* 1994; 265:1393-1394.
- Hiernaux JR. Idiotypic vaccines and infectious diseases. *Infect Immun* 1988; 56:1407-1413.
- International meeting on nucleic acid vaccines for the prevention of infectious diseases. Special conference issue. *Vaccine* 1997; 15:1461-1568.
- Johnson A. Molecular adjuvants and immunomodulators: new approaches to immunization. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7:277-289.
- Linder N, Ohel G. In utero vaccination. *Clin Perinatol* 1994; 21:663-674.
- Mason HS, Arntzen CJ. Transgenic plants as vaccines production systems. *Trends Biotech* 1995; 13:388-392.
- Moffat AN. Exploring transgenic plants as a new vaccine source. *Science* 1995; 268:658-660.
- Plotkin SA. Vaccination in the 21st century. *J Infect Dis* 1993; 168: 29-37.
- Rabinovich NR, McInnes P, Klein DL, Hall BF. Vaccine technologies: view to the future. *Science* 1994; 265:1401-1404.
- Siber GR. Pneumococcal disease: prospects for a new generation of vaccines. *Science* 1994; 265:1385-1387.
- Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H et al. A randomized comparison of three bivalent *Streptococcus pneumoniae* glycoprotein conjugate vaccines in young children: effect of polysaccharide size and linkage characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:368-372.
- The Jordan Report. Accelerated development for vaccines. National Institutes of Health, 1996.
- West DJ, Calandra GB, Hesley TM, Ioli V and Miller WJ. Control of hepatitis B through routine immunization of infants: the need for flexible schedules and new combination vaccine formulations. *Vaccine* 1993; 11 (suppl. 1): S21-S27.
- Halperin SA, Smith B, Russell M et al. Adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:276-283.
- Morley SL, Pollard AJ. Vaccine prevention of meningococcal disease, coming soon? *Vaccine* 2002; 20:666-687.
- Finn R, Groves C, Coe M, et al. Cluster of serogroup C meningococcal disease associated with attendance at a party. *S Med J* 2001; 94:1192-1194.
- Poirriez J. Some questions to be raised about the hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2002; 20:1696-1698.
- MacLennan JM, Shackley F, Heath PT et al. Safety, immunogenicity and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants. *JAMA* 2000; 283:2795-2801.
- Cassidy WM, Watson B, Ioli VA. A randomized trial of alternative two-and three-dose Hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics* 2001; 107:626-631.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. *Pediatrics* 2000; 105:136-141.