

M<sup>a</sup> Pilar Farjas Abadía [\[Buscar autor en Medline\]](#)



## Vacunas contra el VIH, Papilomavirus, Rotavirus, Virus Respiratorio Sincitial. Futuro de las vacunas.

[Ver resumen y puntos clave](#)[Ver texto completo](#)[Volver al sumario](#)

### Texto completo

#### Introducción

El desarrollo de la vacunología desde el descubrimiento de Jenner de la capacidad de prevenir la viruela mediante la inoculación del virus de la vacuna, con dos siglos de trabajo e investigación, desarrollo de programas nacionales e internacionales de vacunación, y un trascendente respaldo de los gobiernos a las políticas vacunales, ha permitido erradicar la primera enfermedad, la viruela (certificada por la OMS el 9 de diciembre de 1979). Estamos en el camino de la erradicación de la poliomielitis (erradicada en un 99% desde 1988) y el sarampión, controlar enfermedades como la difteria, el tétanos, la tosferina, la parotiditis...o reducir el impacto de la meningitis meningocócica, la gripe o la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b en algunas regiones del mundo, evitando mas de 3 millones de muertes por enfermedades evitadas mediante vacunación (EPI, OMS 1996). El espectacular aumento en la esperanza de vida de las últimas décadas se debe en parte a la utilización masiva de las vacunas.

En este contexto se encuadran los objetivos que actualmente persigue la Visión y Estrategia Mundial de Inmunización:

- Inmunizar a más personas frente a más enfermedades
- Introducir las nuevas tecnologías en la producción de vacunas
- Llevar a cabo intervenciones decisivas mediante inmunización<sup>1</sup>

Hoy los grandes desarrollos en la biotecnología e ingeniería genética está permitiendo el estudio de nuevas vacunas frente a al papilomavirus, cuya infección está asociada al cáncer de cervix uterino, el rotavirus, principal causa de diarrea severa en los niños, el virus sincitial respiratorio o el VIH como ejemplos paradigmáticos de agentes causales de enfermedades con un enorme peso en morbilidad y mortalidad en el mundo. Se dibuja ante las organizaciones sanitarias mundiales un esperanzador futuro en la prevención de estas enfermedades, así como en la investigación del nuevo escalón en la vacunología: las vacunas terapéuticas.

#### Vacunas frente al VIH

La obtención de vacunas frente al VIH constituye sin lugar a duda el

### bibliografía

1. OMS. Global Immunization Vision and Strategy. [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58/A58\\_12-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/A58_12-en.pdf) . (Consultado 4 de junio del 2005).
2. Esparza J. An HIV vaccine: how and when? Bull World Health Organ. 2001;79(12):1133-7.FT: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0042-96862001001200009&lng=en&nrm=iso&tlang=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862001001200009&lng=en&nrm=iso&tlang=en)
3. Excler JL. AIDS vaccine development: perspectives, challenges & hopes. Indian J Med Res. 2005 Apr;121(4):568-81.FT: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/loref.fcgi?PrId=5016&uid=15817964&db=pubmed&url=http://www.icmr.nic.in/ijmr/2005/April/0427.pdf>
4. OMS: Future access to HIV vaccines. Report from a WHO-UNAIDS Consultation, Geneva, 2-3 October 2000. AIDS. 2001 May 4;15(7):W27-44. AA: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11399975&query\\_hl=22](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11399975&query_hl=22)
5. Stratov I, DeRose R, Purcell DF, Kent SJ. Vaccines and vaccine strategies against HIV. Curr Drug Targets. 2004 Jan;5(1):71-88. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14738219&query\\_hl=20](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14738219&query_hl=20)

[Ver más](#)

### enlaces

No hay enlaces de interés



reto más importante de la investigación en vacunología. La magnitud de la pandemia del SIDA (cada día más de 15.000 personas se infectan por el VIH, 95% de ellas en países en desarrollo)<sup>2</sup>; la imposibilidad de los países menos desarrollados para hacer frente el coste de los tratamientos antirretrovirales, las dificultades en el mantenimiento de los tratamientos, por el nº de medicamentos y de dosis a tomar, por sus efectos secundarios y por su duración, hacen urgente el seguir avanzando para obtener una vacuna que frene el avance de la enfermedad.

A la importancia epidemiológica se suman los retos derivados de las características del virus y de la enfermedad, haciendo de la investigación de las vacunas frente al VIH un verdadero reto en el que están involucrados países, organizaciones sanitarias, laboratorios farmacéuticos y organizaciones sociales.

Un aspecto adicional que aumenta la novedad e interés permanente por los avances en esta materia en la opinión pública, es el componente humanitario y social, de equidad y ético que lleva asociado el problema sanitario y social del SIDA en el mundo.

### ***Consideraciones generales.***

Si bien podríamos afirmar que pocos agentes son tan profundamente investigados y conocidos como es el VIH, así como pocas enfermedades cuentan con tantos y tan excelentes y diversos equipos de profesionales estudiando e investigando el virus, la enfermedad, su patogenia, sus posibles tratamientos y, en especial, las posibles vacunas, el avance en la obtención de vacunas eficaces y asequibles se topa con graves dificultades<sup>3</sup>.

- Dificultades científicas
- Diversidad antigenica e hipervariabilidad del virus
- Transmisión por contacto de mucosas
- Transmisión del virus a través de células infectadas
- Resistencia del virus a la seroneutralización
- Integración del genoma viral en los cromosomas de las células huésped
- Latencia hasta la generación de memoria inmune en las células T
- Aparición rápida de mutantes que escapan a la memoria inmune en el huésped
- Baja regulación de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad I
- Dificultades organizativas en el desarrollo de vacunas frente al SIDA:
  - Insuficiencia de líderes políticos
  - Insuficiencia de los fondos destinados a la investigación
  - Lagunas y falta de coordinación entre los equipos de investigadores
  - Deficiencias de las autoridades reguladoras farmacéuticas en los países en desarrollo
  - Proceso de aprobación muy lento
  - Estandarización de ensayos y reactivos
  - Tiempo requerido para llevar a cabo los ensayos clínicos

Debemos tener también presente la ausencia de modelos animales. En modelos primates no-humanoides las vacunas pueden producir

una respuesta que después no se demuestre capaz de mitigar la infección viral por cepas que han variado su estructura, debiendo extrapolar los resultados por equivalencia conceptual.

El primer ensayo clínico de una vacuna frente al VIH se llevó a cabo en el año 1987, desde entonces se han estudiado más de 30 vacunas experimentales y llevado a cabo más de 60 ensayos clínicos en fase I/II. Los primeros ensayos clínicos de fase III se iniciaron en 1998-1999.

En el 2000 la OMS<sup>4</sup> definió, ante la expectativa de los resultados de los ensayos clínicos en fase III, los criterios a adoptar para considerar cuándo una vacuna frente al VIH podría ser aceptable, previa definición de la población diana preferencial, de acuerdo a las características de los estudios en marcha:

- Tener una eficacia del orden del 50%;
- Tener un precio aceptable (10-30 \$);
- Requerir varias dosis;
- Estar disponible en suficiente cantidad.

### ***Tipos de vacunas.***

*Vacunas preventivas* : hasta el momento actual ninguna de las líneas de investigación en vacunas preventivas han superado los obstáculos que la variabilidad y características del virus, sus mecanismos de transmisión e infección y el tipo de respuesta inmunitaria presentan. Las líneas de investigación actuales se basan en la utilización de vectores de expresión viral y bacteriana combinado con péptidos recombinantes de proteínas virales. Los únicos ensayos en fase III en EEUU y Tailandia no han demostrado ninguna eficacia ([www.vaxgen.com](http://www.vaxgen.com))<sup>5</sup>.

*Vacunas terapéuticas* : Las vacunas terapéuticas buscan reforzar la respuesta inmunitaria del paciente en situaciones de supresión viral para que el organismo controle la replicación del virus, aunque hasta el momento actual no se ha podido avanzar en un modelo eficaz.

### ***Prototipos de vacunas en investigación*<sup>6</sup>**

*Virus atenuados o inactivados* : La primera línea de investigación fue la obtención de vacunas a partir de virus atenuados cultivados en células humanas, si bien los resultados evidenciaron resultados negativos: los anticuerpos generados actuaban contra las células humanas en las que se había cultivado el virus para preparar la vacuna. Este hecho junto con la evidencia de que este tipo de vacunas no protegían al feto de la transmisión materno-fetal del VIH, sino que el nivel de anticuerpos entre la madre y el recién nacido se relacionaba inversamente con la tasa de transmisión del virus, así como al aumento de producción de factores antivirales con la xenoinmunización llevó a la investigación de vacunas a partir de virus simios atenuados. Sin embargo los problemas de seguridad (persistencia de capacidad infectante, capacidad transmisión, integración con el DNA del huésped♦) han llevado a desechar esta línea de investigación.

*Vacunas vivas recombinantes* : la primera de estas vacunas se basó en organismos vivos recombinantes, utilizando cadenas bacterianas

o virales como vectores que expresan los genes que codifican los antígenos del agente infeccioso que interesa. Como vectores se han utilizado poxvirus, Virus de la encefalitis equina de Venezuela, poliovirus y adenovirus. Se han testado diversas proteínas del VIH o del virus de simio, pero sólo han generado una respuesta inmunitaria escasa y temporal.

*Vacunas adyuvadas* : la utilización de liposomas, complejos inmunoestimulantes u otros adyuvantes se han ensayado para mejorar la respuesta de las vacunas de proteínas o péptidos. La posibilidad de formar estructuras tridimensionales, factor crítico para la producción de anticuerpos, se está ensayando con los oligómeros gp160 o gp140.

*Vacunas de pseudovirus* (virus-like particles) obtenidos a partir de partículas virales expresadas por baculovirus recombinantes, que conforman partículas con los antígenos en la superficie que generan una mejor respuesta inmune sin posibilidad de replicación viral.

*Vacunas DNA* : mediante la utilización de plásmidos DNA que codifican los genes de interés. El mayor problema es la seguridad a largo plazo.

Hasta el momento actual ninguna de las líneas investigadas se ha demostrado eficaz, lo que hace pensar en la necesidad de combinar diversas posibilidades.

### **La prevención del cáncer de cervix uterino: la vacuna frente al papilomavirus**

El cáncer de cervix uterino es la principal causa de muerte en mujeres en edad reproductiva en los países en desarrollo, si bien los programas de screening mediante el test de Papanicolaou han permitido reducir la incidencia y mortalidad de este tipo de neoplasias.

En el momento actual hay clara evidencia del papel de la infección por el papilomavirus humano (HPV) en la producción del cáncer cervical, más del 95% de los cánceres son secundarios a la infección por este virus. La oncogénesis del carcinoma cervical se explica por la función de dos oncogenes: E6 y E7, causantes de las lesiones displásicas de las células epiteliales. Repetidos estudios han evidenciado cómo la infección por el HPV precede al desarrollo de las lesiones intraepiteliales de las células escamosas.

El HPV son virus con doble cadena DNA, con más de 80 tipos, con capacidad de infectar las células epiteliales. Los HPV que infectan el tracto genital con más frecuencia son los tipos 16, 18, 45, 31, 33, 52 y 58; incluye variantes de bajo riesgo: tipos 6 y 11, que están asociados al condiloma o a displasias leves; y las variantes de alto riesgo: tipo 18 y 16 que están asociados al 70% de los cánceres<sup>7</sup>. El HPV 16 está presente en más del 50% de los cánceres y cánceres in situ.

Ante la imposibilidad de afrontar la producción de vacunas tradicionales frente al HPV, por la dificultad de conseguir mecanismos eficientes de producción de partículas virales en cantidades suficientes, se empezaron a investigar otras vías. La alternativa se presentó tras el descubrimiento de que las proteínas

virales L1 y L2 se unen formando estructuras similares a las virales. Estas estructuras (llamadas virus-like particles: VLPs) se han presentado como una excelente posibilidad en la producción de vacunas.

Las vacunas actualmente en ensayo están elaboradas a partir de estas cápsides virales sintetizadas a partir de DNA o polinucleótidos. Estas vacunas son capaces de generar una potente respuesta humoral y celular frente a las células tumorales infectadas

En el momento actual se están desarrollando varios ensayos clínicos en fase III frente a los HPV tipo 16 y 18 de las compañías farmaceúticas GSK y Merck and Co.

En el ensayo clínico doble ciego de Koutsky<sup>8</sup> con una vacuna HPV16 en 2392 mujeres mostró una alta eficacia en la prevención de la infección por HPV. Una pauta de tres dosis redujo la incidencia de infección persistente por el HPV16 demostró una eficacia del 100%, siendo bien toleradas y muy inmunógenas.

Los principales inconvenientes de estas vacunas es que son monovalentes. Merck está trabajando en una formulación tetravalente frente a los tipos 16,18, 6 y 11<sup>9</sup>.

Otras líneas de investigación se están llevando a cabo con vacunas que utilizan la proteínas sintetizadas de los oncogenes E6 y E7, como vacunas terapéuticas por su capacidad de estimular la inmunidad celular antitumoral<sup>10</sup> que actúa contra las células tumorales; o mediante VLPs conteniendo antígenos específicos tumorales con capacidad de generar una buena respuesta inmune. Las vacunas DNA, obtenidas mediante la amplificación en plásmidos bacterianos de los genes virales, están siendo ensayadas para obtener plásmidos que expresen el gen L1 del HPV tipo 16. En los ensayos en ratones han demostrado la capacidad de producir IgA Ac específicos, abriendose una nueva línea de investigación.

Se sigue investigando en el efecto a largo plazo de estas vacunas, en la capacidad para la prevención de la infección subclínica, en la elaboración de vacunas terapéuticas o para mujeres ya infectadas<sup>11</sup>.

### **Vacuna frente al rotavirus**

La infección por rotavirus es la causa más frecuente de diarrea severa en los lactantes y niños, con un gran impacto en la mortalidad infantil, en especial en los países en desarrollo. Cada año las infecciones por rotavirus se estima que producen 111 millones de cuadros de gastroenteritis y casi medio millón de muertes en niños de menos de 5 años, 82% de ellas en países pobres<sup>12</sup>.

Los rotavirus son virus RNA de doble cadena de la familia Reoviridae. Los serotipos se definen por las proteínas externas capsulares: VP7 (proteína G) y VP4 (proteína P), siendo los antígenos más importantes en la neutralización viral. Los serotipos G 1-4 y 9, y los genotipos P [4] y P [8] son los predominantes, si bien los sistemas de vigilancia viral están permitiendo conocer la circulación de nuevos sero y genotipos, poniéndose en evidencia la trascendencia de la vigilancia de los rotavirus para la producción de vacunas y el seguimiento de los virus circulantes en poblaciones

vacunadas.

Si bien el objetivo de las vacunas frente a las infecciones por rotavirus debería ser buscar la protección frente a la enfermedad que se obtiene tras la enfermedad, la eficacia vacunal mide la prevención de los cuadros moderados y graves de diarrea, y no necesariamente los cuadros leves.

Hasta el momento actual todas las vacunas que se están investigando son vacunas vivas, de administración oral que reproducen la infección natural.

En el momento actual existen dos vacunas autorizadas en el mundo:

Rotashield, vacuna tetravalente derivada de virus del mono Rhesus, producida por laboratorio Wyeth en EEUU y que se incorporó a las recomendaciones de calendario vacunal en este país en 1998, con una pauta de tres dosis (2,4 y 6 meses). Llegó a aplicarse a más de 900,000 niños. La detección de un aumento de casos de invaginación intestinal en niños vacunados llevó a la retirada de la vacuna del mercado.

La eficacia vacunal de esta vacuna se había estimado en varios ensayos clínicos del 50-60% en la prevención de la diarrea por rotavirus y del 70-90% en la prevención de la diarrea grave. El riesgo de invaginación intestinal es mayor en los 3-7 días tras las dos primeras dosis<sup>13,14</sup>.

La segunda vacuna es una vacuna monovalente derivada de virus bovinos desarrollada por el laboratorio Lanzhou Institute of Biomedical Products en China, no incluida en calendario vacunal en dicho país y con la que no se han realizado ensayos clínicos en fase III, por lo que no se conoce su eficacia, si bien ha demostrado ser inmunógena.

Actualmente se está investigando en diversas líneas o vacunas<sup>15,16</sup>:

- Glaxo-SmithKline está trabajando en una vacuna monovalente de virus humanos atenuados (G1/P8) (Rotarix ®), recientemente registrada en México y en proceso de registro en unos 20 países, de aplicación oral<sup>17</sup>. Los ensayos clínicos se están realizando en Latinoamérica, Europa y Asia. En los estudios llevados a cabo en Finlandia se ha demostrado una eficacia vacunal durante el primer año de seguimiento del 73% frente a la diarrea y del 90% de eficacia frente a la diarrea grave. La eficacia global durante los 2 años de seguimiento fue del 72% para la diarrea de cualquier intensidad y del 85% para la diarrea grave ( $p<0.05$ )<sup>18</sup>.
- Vacuna reasortante de virus bovino-humanos vivos atenuados pentavalente (G1, G2, G3, G4 y P [8]), de aplicación oral, desarrollada por Merck y en estudios de fase III en Centro y Suramérica, cuyos resultados se esperan a finales del año 2005.
- Vacuna de virus humanos derivados de la cepa G3P [6] , desarrollada por Dr. Ruth Bishop (Parkville, Victoria, Australia), si bien los resultados iniciales no han evidenciado respuesta inmune.
- Vacunas de virus reasortantes humano-bovinos derivadas de

las cepas 116E y I321 recuperadas de heces de neonatos.

En todos los casos se desconoce la posibilidad de asociación de estas nuevas vacunas con la invaginación intestinal, por lo que se barajan otras posibles alternativas: vacunas no orales a partir de proteínas formando ◆virus like particles◆ de administración intranasal o parenteral; vacunas vivas de administración nasal; vacunas vivas obtenidas a partir de cepas bovinas o humanas entre otras.

Dada la importancia sanitaria de la enfermedad y sus complicaciones el desarrollo de la vacuna antirotavirus es, para el Programa Ampliado de Vacunaciones de la OMS, una de sus tres prioridades en investigación, destinando en el 2002 más de 30 millones de dólares para el proyecto.

### **Vacunas frente al virus respiratorio sincitial**

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más importante de infección del tracto respiratorio (bronquiolitis y neumonía) en lactantes y niños pequeños. La incidencia de la neumonía en niños menores de 5 años se estima entre 10 y 15 casos /1000 niños/año, con una tasa de ingresos hospitalarios del 1-4/1000. Si bien en la mayoría de los casos de neumonía hospitalaria no se identifica al germe causal, los virus más frecuentemente asociados son los virus de la gripe, el VRS y los virus parainfluenza, datos que ponen de manifiesto la importancia de disponer de vacunas eficaces frente al VRS<sup>19</sup>.

La mayoría de los casos clínicamente significativos de infección por el VRS se presentan en niños de menos de 3 meses, en los que existen todavía anticuerpos maternos, y en los que la respuesta inmune habitualmente es insuficiente por inmadurez del sistema inmunológico. La existencia de grupos de VRS antigenéticamente distintos, así como la aparición de cuadros de infección por el VRS en personas con deficiencias inmunes que ya la habían padecido, o el fracaso de la primera vacuna desarrollada en la década de los 60 que incrementó la gravedad de las infecciones por VRS en los niños vacunados, configuran el marco de desarrollo de una vacuna que probablemente requerirá la diversificación para prevenir la infección en las distintas situaciones citadas<sup>20</sup>.

### **Tipos de vacunas en desarrollo:**

- *Vacunas de virus inactivados* : vacuna preparada a partir de VRS inactivados en formalina, desarrollada en los años 60 y aplicada experimentalmente a niños seronegativos expuestos al VRS, que sufrieron cuadros más graves de neumonía y tasas más altas de hospitalización que los niños no vacunados, probablemente por la respuesta T helper tipo 2, no específica, que no impidió la infección posterior, pero agravó el componente inflamatorio de la respuesta. Este antecedente marca un reto a las vacunas actualmente en investigación: que no agraven el cuadro clínico.
- *Vacunas de virus vivos atenuados* : las vacunas de virus vivos ofrecen importantes ventajas en especial en lactantes y niños. La aplicación intranasal induce inmunidad local y general, protegiendo a todo el tracto respiratorio y la respuesta semeja

a la de la infección natural, si bien probablemente requerirá más de una dosis. El grado de reacción local será uno de los elementos a controlar por su baja tolerancia en lactantes.

- *Vacunas procedentes de virus vivos atenuados* : obtenidas con cepas mutantes a través de la exposición al calor o por exposición de virus cultivados en células diploides humanas a agentes químicos mutagénicos. Varios modelos de este tipo de vacunas están siendo utilizadas en ensayos clínicos en fase I, estando en estudio tanto el grado de atenuación necesario para las vacunas infantiles, como de su eficacia en presencia de anticuerpos maternos.
- *Vacunas de virus vivos obtenidos por recombinación* : (DNA vacunas): el conocimiento de las mutaciones capaces de atenuar de forma estable al VRS está permitiendo obtener cepas recombinantes conteniendo los genes que codifican las mutaciones atenuantes e incorporarles los genes que modulan la respuesta inmune. Así se han creado virus químéricos que poseen genes de VRS humano y bovino que se están ensayando en modelos animales.
- *Vacunas de subunidades* : La utilización de las glicoproteínas F y G que inducen la respuesta inmune neutralizante y protectora se están estudiando como posibles componentes para vacunas de subunidades dirigidas a personas de alto riesgo, ancianos y vacunación maternal. Varios tipos de vacunas de subunidades (denominadas PFP-1, PFP-2 y PFP-3) se están estudiando en adultos sanos, en niños >12 meses con o sin problemas crónicos<sup>21</sup>, en ancianos institucionalizados y en mujeres embarazadas, demostrando una buena tolerancia, con una buena respuesta inmune, dependiente de la cantidad de glicoproteínas aplicadas y de los niveles de anticuerpos preinmunización. Otras formulaciones en estudio incorporan la glicoproteína G, o combinaciones de las glicoproteínas G, F y M en proyectos que están demostrando la inmunogenicidad y estabilidad de las mismas.

## **Futuro de las vacunas<sup>18,22</sup>**

En el momento actual disponemos de vacunas frente a 26 enfermedades, en la **tabla 1** se relacionan las vacunas y año en que se inició su uso generalizado. Este camino ha sido recorrido desde el descubrimiento de la obtención de cepas de gérmenes vivos no virulentos mediante la atenuación a partir de la exposición de los agentes virulentos a agentes externos: altas temperaturas, agentes químicos u oxígeno. Calmette y Guérin descubrieron cómo a través del sucesivo pase en medios artificiales de cultivo podía reducirse la virulencia de las cepas salvajes. Este mecanismo fue también utilizado en la obtención de cepas virales atenuadas ante la evidencia de que a través de sucesivos pases de cultivos virales se obtenían cepas menos virulentas, posiblemente por selección de las mutaciones con mayor capacidad de crecimiento en medios artificiales.

Un tercer paso lo supuso el descubrimiento de la posibilidad de obtener cepas de virus de la gripe o rotavirus atenuadas en las que se habían incorporado segmentos de RNA que codificaban los antígenos de las cepas virulentas circulantes.

En lo que respecta a la obtención de vacunas a partir de gérmenes

muertos o inactivados, han sido las estrategias utilizadas han sido múltiples: desde la inoculación de gérmenes enteros inactivados, de fracciones o subunidades, toxoides, polisacáridos capsulares, proteínas estructurales conjugadas con polisacáridos capsulares o la utilización de proteínas obtenidas por recombinación genética. En la **tabla 2** se presenta el resumen de las estrategias de producción de vacunas hasta la actualidad.

Por otra parte los avances en biología molecular y en ingeniería genética están posibilitando nuevas líneas de investigación de vacunas: Inserción de genes de gérmenes frente a los que se busca una vacuna ( Lyme, cytomegalovirus o toxina de bordetella pertusis) en levaduras, *Escherichia coli* o células de ovario de hamster chino; la recombinación de virus o bacterias como mecanismo para la obtención de vacunas de gérmenes vivos, mediante la utilización de virus atenuados o no patógenos en el ser humano ◆ virus parainfluenza 3 humano o bovino, virus atenuados de la fiebre amarilla- como ◆carriers◆ a los que se incorporan los genes del VIH, virus del Oeste del Nilo, citomegalovirus son algunos ejemplos.

Se está estudiando la producción de proteínas virales *in vitro* para formar estructuras similares a los virus ◆virus like particles◆ con mayor capacidad inmune que las partículas proteicas, utilizadas en la investigación de vacunas frente al papilomavirus o virus del SARS; la utilización de plásmidos DNA como ◆carriers◆ de genes que codifican los antígenos de interés, o la ◆genética inversa◆ por la cual mediante plásmidos DNA obtenidos a partir de segmentos de RNA viral y otros que expresan las enzimas necesarias para la construcción del virus permiten la reconstrucción del virus en el organismo huésped, son líneas de investigación en la búsqueda de vacunas frente a la gripe aviar H5.

Estamos abordando un cambio total de planteamiento: pasar de una perspectiva vacunal basada en la búsqueda de producción de Ac protectores, a la inducción de la inmunidad celular, estimulando la producción de linfocitos, como es la investigación de nuevos adyuvantes, liposomas, citoquinas estimulantes de los linfocitos T.

Dos de las funciones de modulación inmunitaria de los adyuvantes, objeto de investigación y aplicación en la producción de vacunas, son la transformación de proteínas solubles en partículas de más fácil digestión por parte de las células inmunitarias, y el uso de elementos constituyentes microbianos como señales para las células dendríticas y macrófagos<sup>23</sup>.

Otros aspectos se están abordando en esta ambiciosa perspectiva de la vacunología<sup>24</sup>:

- La producción de nuevas vacunas combinadas:
- Hexavalentes (DTP+Hib+HB+IPV)
- Varicela+SRP
- Hib+ pneumocócica, o meningocócica conjugadas
- La proteómica que permitirá construcción *in vitro* de proteínas;
- La síntesis de polisacáridos;
- El desarrollo de vacunas terapéuticas, fundamentada en la inducción de respuesta inmune celular, frente al papilomavirus o el VIH;
- La utilización de otras vías de aplicación de las vacunas:

- Intranasal
- Aerosoles
- Orales
- Transcutáneas

### **Vacunas frente a enfermedades no infecciosas:**

Hasta el momento actual la estrategia de prevención frente a enfermedades infecciosas se ha fundamentado en la inmunización activa, con la excepción de la utilización de vacunas desensibilizantes en las alergias. Los avances en la investigación genética y en la proteómica está abriendo las puertas a la investigación de vacunas para cuadros no infecciosos: la producción de vacunas que incorporen proteínas o péptidos producidos por las células cancerosas; el tratamiento de enfermedades autoinmunes mediante la inducción de tolerancia a los autoantígenos, la modificación de la respuesta inmune ante determinados alérgenos, el control de enfermedades producidas por acumulación de colesterol, amiloide...mediante el control a través de Ac, dibujando un futuro esperanzador.

### **Calendarios vacunales para grupos específicos de población.**

Cada vez más se pone más en evidencia la necesidad de afrontar estrategias de vacunación específicos por grupos de población, complementando los calendarios de vacunación infantil, con calendarios de vacunación de los jóvenes, del adulto y del anciano, en los que se deberá afrontar la investigación de las vacunas, combinaciones nuevas de acuerdo a las recomendaciones por edad. (**Tabla 3**)

### **Nuevos retos: seguridad vacunal.**

En la actualidad, la eficacia de los programas de vacunación está llevando a que las enfermedades objeto de prevención sean prácticamente desconocidas, y por lo tanto su gravedad no sea percibida por la población, mientras que si permanecen evidentes los efectos secundarios de las vacunas. Ello está generando el efecto paradójico del rechazo a la vacunación por temor a los efectos de las vacunas, una vez hemos perdido el miedo a la enfermedad que motivó la extensión de su uso, con el riesgo de la reaparición de las enfermedades.

Uno de los efectos más evidentes del descenso en las coberturas vacunales por impacto de movimientos anti-vacunación, se produjo en el Reino Unido tras las declaraciones en 1974 de un profesor de Universidad de Glasgow asociando la vacunación frente a la tos ferina con la producción de daño neurológico. Se generó un movimiento de rechazo en la población que redujo las coberturas vacunales del 81 al 30%, con el consecuente incremento de los casos de tos ferina. Otras hipótesis similares de la asociación de las vacunas con efectos secundarios, en general cuadros clínicos poco frecuentes y poco investigados, se relatan en la **Tabla 4**.

Estos hechos están llevando a que uno de los retos que están afrontando todos los organismos e instituciones sanitarios sea la vigilancia e investigación de los efectos secundarios de las vacunas, así como el incremento en las exigencias de seguimiento e investigación post-registro de los productos vacunales por parte de

los laboratorios farmacéuticos -que permita una actuación urgente en caso de sospecha de asociación y la investigación de los problemas de salud teóricamente asociados-.

Por último, pero no por ello menos importante, es informar a la población e intensificar los esfuerzos de captación y fidelización de la población, y en especial de los padres, con los programas de vacunación. Es, sin duda, la estrategia en la que las instituciones sanitarias deben de seguir trabajando para asegurar la eficacia de los programas de vacunación



© Revista Clínica Electronica en Atención Primaria, 2003