

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

CIENCIA AL DIA

NUEVAS GENERACIONES DE VACUNAS. Hacia un aumento del espectro de infecciones prevenibles por inmunización y una mayor seguridad de los productos utilizados

Dr. PABLO A. VIAL CLARO*, Dra. KATIA ABARCA VILLASECA**

La era de las vacunas comenzó en 1796 cuando Edward Jenner, un médico rural inglés, inoculó material de una lesión de viruela de una vaca (cowpox) a un niño de 8 años, demostrando luego que el niño estaba protegido contra la infección. Jenner realizó el experimento porque había observado que las mujeres ordeñadoras desarrollaban frecuentemente lesiones de cowpox en sus manos y esto les confería protección contra la viruela. En 1798, luego de repetir numerosas veces su experimento, Jenner publicó sus exitosos resultados (1). Para describir el fenómeno, acuñó el término "vacuna" del latín "vaccinus" que significa "de las vacas". Ya en 1810 el procedimiento de vacunación había sido instituido en la mayoría de los países europeos. Transcurridos 180 años, la viruela es la primera enfermedad humana erradicada por una intervención diseñada por el hombre.

La siguiente victoria sobre un virus (palabra que en latín significa veneno) se produjo cuando Louis Pasteur en 1885 inoculó 12 dosis de una preparación del virus de la rabia atenuando a un niño de 9 años gravemente mordido por un perro hidrofóbico. El niño no sufrió efectos secundarios por la vacuna y no desarrolló rabia. Algunos años después, este niño llegaría a ser el portero del Instituto Pasteur y murió en 1940, al negarse a abrir la cripta de Pasteur ante la demanda de las fuerzas alemanas que invadieron París (2). Si bien la rabia persiste como problema de salud pública, especialmente en algunas regiones del mundo, la vacuna ha sido un importante instrumento en el control de la infección en animales y una eficaz intervención preventiva ante exposición al virus en humanos.

El desarrollo y utilización universal de las vacunas descritas fueron basadas en observaciones empíricas. En ninguno de los dos casos se conocía el agente infeccioso que causaba la enfermedad. Sin embargo, constituyeron una sólida base en la comprensión inicial de los mecanismos inmunológicos y

en el establecimiento de los métodos para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas como instrumentos de prevención de enfermedades transmisibles (3). El trabajo de Jenner y el de Pasteur establecieron también el principio científico de que las enfermedades infecciosas podían prevenirse mediante una oportuna exposición controlada al agente causal o alguna de sus proteínas, y que esta exposición debía realizarse con una formulación biológica que tuviera baja patogenicidad, reteniendo al mismo tiempo el poder de desarrollar una respuesta inmune.

Hoy en día el proceso de inmunización puede ser aplicado con éxito variable en un amplio rango de infecciones humanas y animales. Los principales esfuerzos en el desarrollo de vacunas se orienta a infecciones que tienen una alta morbilidad o mortalidad. En la Tabla 1 se mencionan las infecciones asociadas a mayor mortalidad, de acuerdo a los registros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (4). Se estima que las vacunas actualmente en uso previenen la muerte de al menos 1,5 millones de niños al año (750.000 muertes por sarampión, 320.000 por coqueluche, 200.000 por poliomielitis y 200.000 por tétanos) (5). Considerando la información de la Tabla 1, el desarrollo y uso de vacunas contra los principales agentes causales de muerte por infecciones respiratorias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, virus influenza, virus respiratorio sincicial, virus parainfluenza, *Staphylococcus aureus*) y por enfermedad diarreica (rotavirus, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Shigella*, *Salmonella* y *Vibrio cholera*), reducirían significativamente la mortalidad durante la infancia. La biología moderna, incluyendo ingeniería genética, síntesis de péptidos, nuevos sistemas de cultivos celulares, uso de vectores genéticos y desarrollo de nuevos adyuvantes, proporciona valiosos instrumentos para mejorar las vacunas existentes y para producir nuevas vacunas, siguiendo la orientación de hacer estos productos cada vez

* Profesor Adjunto. Departamento de Pediatría.

** Investigador Asociado Departamento de Pediatría.

más seguros y con menos efectos colaterales, y administrar selectivamente aquellas moléculas que producen una respuesta inmune efectiva.

ORIGEN DE LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACION

Durante la primera mitad de este siglo se desarrollaron numerosas vacunas contra agentes infecciosos que endémicamente o en brotes epidémicos producían efectos devastadores en la población. Si bien los estudios de inmunogenicidad y eficacia no se realizaron con los estándares actuales, se demostró que algunas de estas vacunas eran un excelente instrumento de control de las infecciones respectivas (3). Dado que la inmunización masiva de la población requiere de un importante esfuerzo económico y organización de los recursos humanos e infraestructura de salud, y considerando que los sistemas de salud se encontraban en distinto grado de desarrollo en los diversos países, la OMS, en su resolución WHA27.57 de mayo de 1974, estableció el Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Mediante éste, y con la colaboración de la UNICEF, se entrega asistencia técnica y económica a los países del mundo, con la meta de hacer disponibles a toda la población infantil, en un calendario específico, las vacunas contra la tuberculosis, difteria, tétanos, coqueluche, poliomielitis y sarampión. Este programa ha obtenido importantes avances en la disponibilidad y distribución de vacunas en regiones de menor desarrollo, así como en la formación de personal idóneo para mantener el programa en cada país (6). Sin embargo, ante la percepción de que este programa, que ha debido gastar grandes recursos en cuestio-

nes logísticas, podría no estar capturando los avances científicos, la OMS estableció cuatro programas que directa o indirectamente asisten al PAI; éstos son el Programa de Desarrollo de Vacunas (nuevas vacunas y formulaciones), el Programa de Investigación y Educación en Enfermedades Tropicales (infecciones parasitarias y lepra), el Programa Global de SIDA y el Programa de Control de enfermedad diarreica e infecciones respiratorias agudas. Otras instituciones que han establecido un claro liderazgo en la evaluación y recomendación de vacunas son Food an Drug Administration, EE.UU., Immunization Practices Advisory Committee, EE.UU., U.S. Academy of Sciences, instituciones homólogas de la Comunidad Económica Europea y el Instituto Pasteur de París.

PERSPECTIVAS EN VACUNAS DE USO UNIVERSAL

En la medida que los recursos y el sistema de salud lo permiten, los países con mayor desarrollo han incorporado a sus programas de inmunización otras vacunas o nuevas formulaciones de las existentes. Asimismo, transcurridos más de 20 años desde el inicio del empleo de algunas vacunas, se ha podido analizar el efecto epidemiológico de estas y readecuar los calendarios de inmunización.

En los Estados Unidos de Norteamérica y Europa se ha establecido la recomendación de vacunación universal contra rubéola y parotiditis (adoptada por Chile en 1989), Haemophilus influenzae tipo b (7) (disponible en Chile desde 1993 - no se ha incorporado al programa nacional) y hepatitis B (8) (Tabla 2).

El H. influenzae b es la causa más frecuente de infección bacteriana invasora en la infancia (bacteremia, meningitis, neumonía, celulitis hematógena, artritis, osteomielitis, epiglottitis). La incidencia anual de infección en Santiago es de 43 casos por 100.000 habitantes menores de 5 años. Un 80% de estas infecciones ocurren en menores de 18 meses de edad, y un 70% de los casos corresponden a meningitis, con una letalidad de 16% y una tasa de secuelas neurológicas de 15% (9). La vacunas actualmente en uso están constituidas por lipopolisacárido capsular (PRP) conjugado a una proteína (toxoides tetánico (PRP-T), o proteína de membrana externa de Neisseriae meningitidis (PRP-OMP) o toxina de Corynebacterium diphtheriae mutante CRM197 (HbOC), y producen una excelente respuesta inmune en lactantes mayores de 2 meses de edad. El calendario recomendado es de 3 ó 4 dosis (varía según la vacuna utilizada) durante los primeros 18 meses de vida. Su eficacia en prevención de infección invasora es de 95% a 100%. Recientemente el FDA (EE.UU.) autorizó el uso de una vacuna combinada (tetraivalente) de tétanos, pertussis, difteria y H. influenzae b (Tetramune R, Lederle/Praxis) para uso en la serie de inmunizaciones primarias de lactantes (10). En Chile, la vacuna contra H. influenzae b no se ha incluido en el Programa Nacional de Inmunizaciones y actualmente se realizan pruebas de campo en Santiago para establecer su eficacia en la población local. En un estudio reciente se evaluó la relación costo-beneficio de la aplica-

Tabla 1. Principales causas de muerte de origen infeccioso en el mundo en 1990 (Ref. 4)

Infección	N° estimado de muertes
Infecciones respiratorias agudas	6.900.000.-
Diarrea	4.200.000.-
Tuberculosis	3.300.000.-
Malaria	1.500.000.-
Hepatitis	1.500.000.-
Sarampión	220.000.-
Meningitis bacteriana	200.000.-
Schistosomiasis	200.000.-
Coqueluche	100.000.-
Amebiasis	50.000.-
Nemátodos	50.000.-
Rabia	35.000.-
Fiebre amarilla	35.000.-

ción de esta vacuna en Chile, estableciéndose que a un costo de 3 dólares por la serie de inmunizaciones, su uso produciría ahorros al sistema de salud (11). Sin embargo actualmente cada dosis de vacuna tiene un costo de 25 dólares.

Las dos principales medidas que se han adoptado recientemente para el control de la transmisión del virus de hepatitis B son incluir en el control prenatal la determinación de HBsAG en todas las embarazadas y la recomendación de vacunación universal en la población infantil (8). La estrategia de sólo vacunar a personas con conductas de riesgo o riesgo ocupacional, si bien es de utilidad para los individuos con exposición conocida, no ha disminuido la incidencia de la infección en la población general (12). Existen dos tipos de vacuna contra hepatitis B, una producida a partir de plasma de personas crónicamente infectadas (prácticamente ya no se usa) y la otra por tecnología de ADN recombinante. Esta última vacuna se fabrica utilizando *Saccharomyces cerevisiae* (levadura corriente para hornear) al cual se le ha introducido un plasmidio con el gen que codifica la síntesis del antígeno de superficie (HBsAG). La producción de la vacuna requiere purificar, por técnicas bioquímicas y biofísicas, el HBsAG producido en los cultivos de la levadura. La administración de tres dosis por vía intramuscular induce una respuesta inmune protectora en 90% a 95% de los individuos (13), la que dura al menos 10 años (14). La recomendación de vacunación en la infancia no excluye el vacunar a individuos en grupos de riesgo o la profilaxis postexposición (8).

En relación a nuevas formulaciones de las vacunas en uso en el PAI, destacan los avances realizados en la prevención de pertussis y poliomieltis. La vacuna contra *B. pertussis* con bacteria completa inactivada se comenzó a usar en los años 50 y ha tenido un efecto significativo en la reducción de la incidencia de coqueluche y la letalidad asociada, tanto en Chile (16) como en otras regiones del mundo (17). Sin embargo, esta vacuna se ha asociado a efectos secundarios significativos, por lo que en algunos países se suspendió su administración temporal (Inglaterra) o permanentemente (Japón, Suecia). Esto ha estimulado la producción de una vacuna menos reactogénica, y la investigación se ha focalizado en la identificación de los componentes de la bacteria que inducen inmunidad protectora, lo que aún no se ha establecido con claridad. En Japón se encuentran en uso desde 1981, para la inmunización rutinaria de lactante, al menos 6 vacunas acelulares con diferentes componentes. Por su parte, en los Estados Unidos de Norteamérica el FDA aprobó, en 1992 la vacuna pertussis acelular, restringiendo su uso a la cuarta y quinta dosis de refuerzo (18). Estas vacunas tienen significativamente menos reacciones locales y sistémicas (fiebre, llanto persistente, convulsiones, shock) que la vacuna de bacteria completa. Las vacunas acelulares actualmente disponibles en los EE.UU. contienen hemaglutinina filamentosa (FHA) y toxina pertussis (PT) (Tripedia R, Connaught), o FHA, PT más peractin y fimbria tipo 2 (Acel-immune R, Lederle) y se produce a partir de la bacteria por precipitación con sales, ultracentrifugación, ultrafiltración y posterior tratamiento con formaldehído para inactivar la toxina (17); en el futuro cercano

se espera contar con vacunas de tercera generación, que no utilizan la bacteria propiamente tal, sino sólo antígenos producidos por técnicas de ADN recombinante. Si bien los estudios de inmunogenicidad de las vacunas acelulares demuestran que la respuesta inmune es mejor que la obtenida con vacuna de célula completa, los estudios de campo han demostrado una eficacia similar, cercana al 80% en la prevención de coqueluche (17-19).

El uso de la vacuna Sabin contra la poliomieltis ha sido exitosa en el control de esta enfermedad (20-22). Sin embargo, en algunas regiones, entre ellas Chile, los casos de poliomieltis observados son causados hoy en día por virus vacuna. La incidencia global de polio por virus vacuna se estima en un caso por cada 2.500.000 dosis distribuidas. El riesgo asociado a la primera dosis es mayor (1 caso por cada 500.000 dosis), y la enfermedad puede ocurrir tanto en el receptor de la vacuna como en contactos susceptibles (23,24). La vacuna Sabin tiene dos problemas adicionales: los niños inmunodeprimidos tienen un significativo mayor riesgo de adquirir polio por vacuna y, en población normal de regiones tropicales, por razones que no se conocen, la seroconversión postvacuna no supera el 50%, comparada con el 95% observado en otras regiones. En los últimos años se desarrolló una nueva vacuna con virus inactivado de mayor potencia, que confiere mejores tasa de seroconversión, títulos más altos de anticuerpos y eventualmente también confiere inmunidad local en el intestino (20). De este modo, en la medida que el virus natural desaparezca en algunas regiones, haciendo más importante el problema de polio asociada a vacuna, la tendencia será a utilizar la vacuna inactivada, por lo menos en las primeras dosis (20). Este curso de acción se ha adoptado ya en algunos países europeos, y parece ser la tendencia en los EE.UU. (21,22).

En relación a la vacuna de la parotiditis con virus atenuado, se utilizan actualmente dos cepas, la Urbe Am9 y la Jerly Lynn. Información reciente indica que la cepa Urbe Am9 produce con baja frecuencia meningoencefalitis aséptica de evolución benigna. La incidencia de esta complicación se estima en 1 caso por cada 97.000 dosis de vacuna. Sin embargo, la vigilancia epidemiológica realizada en Nottingham, Inglaterra, demostró una incidencia de 1 de cada 11.000 dosis (25). Por esta razón se prefiere actualmente usar la cepa Jerly Lynn.

Las vacunas con virus atenuado contra sarampión que se usan actualmente en el mundo occidental derivan de la cepa aislada por Enders y Pebbles en 1954 (26), denominada Edmonston, por el nombre del niño del que se aisló. Las vacunas Moraten (única en uso en los EE.UU.), Schwartz (se usa en Europa y Chile), Edmonston Zagreb (Yugoslavia) y AIK-C (Japón), representan diferentes tipos de atenuación de la cepa original y en general han demostrado una inmunogenicidad y eficacia similar en individuos mayores de 1 año (95% a 98%). La inmunogenicidad y eficacia disminuyen significativamente en niños vacunados antes del año de edad (75% a 82 %) (27-29), si bien hay vacunas que han demostrado ser inmunogénicas en lactantes de 6 meses (29,30). La edad a la que se debe vacunar depende de un

Tabla 2. Vacunas recomendadas para uso universal en la población infantil (Immunization Practices Advisory Committee (IPAC), EE.UU.) y calendario del Programa Nacional de Inmunización en Chile

Infección	Vacuna	Calendario Chile
Difteria	Toxoide	2-4-6-18 meses 4 años 2° básico
Tétanos	Toxoide	
Coqueluche	- Bact. completa inactiva - Antigenos purificados ¹	2-4-6-18 meses 4 años
Poliomielitis	- Virus atenuado (Sabin) - Virus inactivado (Salk) ²	2-4-6-18 meses 4 años
Sarampión	- Virus atenuado	12 meses 1° básico
Rubéola	- Virus atenuado	
Parotiditis	- Virus atenuado ³	
Tuberculosis	Bac. de Calmette Guerin ⁴	Recién nacido 1° básico
H. influenzae b	Polisacárido conjugado	2-4-6-18 meses ⁵
Hepatitis B	Proteína recombinante ⁶	

¹ Vacuna pertussis acelular (su uso esta aceptado en las dosis de refuerzo a los 18 meses y 4 años. ² Se utiliza en inmunodeprimidos. En algunos países europeos se utiliza en forma universal. ³ La vacuna de parotiditis puede omitirse en el refuerzo de lo básico. ⁴ No se utiliza universalmente en los EE.UU. La OMS recomienda vacunación universal. ⁵ No se ha incorporado en programa nacional. Esquema de vacunación puede variar según la vacuna que se use. ⁶ No se ha incorporado al programa nacional. Esquema: revisar ref. 8.

el caso de sarampión, se ha producido un poxvirus de canario (canariopox) recombinante que expresa los antígenos hemaglutinina (HA) y proteína de fusión (F) del virus sarampión (33). Los ensayos en animales han sido exitosos y recién se ha comenzado su estudio en humanos (20).

La experiencia acumulada con el uso de programas de vacunación indica que algunas inmunizaciones deben mantenerse mas allá de la serie primaria administrada en la infancia. Hoy en día se recomienda la administración de una dosis de refuerzo de toxoide tetánico cada 10 años. Asimismo, se ha determinado que para el adecuado control de sarampión y rubéola se requiere, además de la inmunización al año de edad, una dosis de refuerzo, aunque no existe acuerdo en la edad que ésta debe ser administrada: al entrar a la educación primaria (Advisory Committee on Immunization Practices, EE.UU.) o durante los años de educación secundaria (American Academy of Pediatrics). En Chile se ha adoptado la administración de este refuerzo en primer año básico, principalmente porque garantiza una mayor cobertura.

Estudios recientes de la epidemiología de Bordetella pertussis en Chile (15), EE.UU. y Alemania indican que la coqueluche es una enfermedad endémica en adultos (19,34,35). Esto sugiere que para disminuir la transmisión de la infección, los adultos deben ser incluidos en los programas de inmunización. La alta tasa de reacciones secundarias de la vacuna pertussis celular en adultos ha contraindicado su uso e impedido cumplir este propósito.

El uso de vacuna acelular permitiría administrar dosis de refuerzo en adultos con un efecto importante sobre el control de la infección (19).

La combinación de múltiples antígenos en sólo una vacuna es uno de los objetivos más importantes a lograr en el futuro cercano. Considerando las recomendaciones actuales y las vacunas disponibles, hoy en día es posible pensar en una vacuna combinada que incluya difteria (D), tétanos (T), pertussis acelular (P), polio inactivada (IPV), Haemophilus influenzae b (Hib) y hepatitis B en sólo una inyección. De hecho, ya existen en el mercado las combinaciones DPT-IPV y DPT-Hib, sin que la combinación de antígenos haya modificado la respuesta inmune. También es posible que a la vacuna de sarampión parotiditis y rubéola se le agregue un cuarto

balance en cada población que considere, por una parte, los grupos de edad con mayor incidencia y riesgo de infección más grave, y por otra, la edad en la que se obtienen mejores tasas de seroconversión a la vacuna (29). En algunas regiones del mundo de menor desarrollo, un 30% de los casos de sarampión ocurren en lactantes menores de 9 meses. Esto ha estimulado el estudio de nuevas alternativas en la producción de vacunas para lograr una mejor inmunogenicidad en etapas tempranas de la vida. Una alternativa evaluada es el uso de vectores. Los vectores son microorganismos en los que se introducen genes ajenos a su genoma, que codifican la producción de antígenos específicos del germen que se desea controlar (20). Los vectores deben ser inocuos para el receptor, como es el caso de los poxvirus de origen animal (32). En

componente: varicela, infección contra la cual ya existe una vacuna con virus atenuado, que actualmente se usa en pacientes inmunodeprimidos (36,37).

VACUNAS UTILIZADAS EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Existen vacunas de eficacia probada cuyo uso está restringido a circunstancias específicas, tales como epidemias, poblaciones de alto riesgo, protección postexposición, viajes hacia áreas endémicas, inmunodepresión, etcétera. Analizaremos brevemente algunas de ellas.

Meningococo. La cápsula del meningococo permite su clasificación en al menos 13 serogrupos (A, B, C, D, L, X, Y, W135, Z, 29-E, y otros). Actualmente se cuenta con vacunas eficaces contra los serogrupos A, C, Y y W135, constituidas por polisacáridos capsulares. Esta vacuna es inmunogénica en mayores de 2 años y se estima que la inmunidad dura 2 a 3 años. Su principal indicación es el control de brotes causados por los grupos de meningococo presentes en la vacuna y la inmunización de individuos asplénicos o con deficiencias de complemento.

En diversas regiones del mundo, entre ellas Chile, han surgido brotes epidémicos por meningococo grupo B. A diferencia de los otros serogrupos, la cápsula del meningococo B no es inmunogénica, presumiblemente porque su estructura es bioquímicamente muy parecida a una molécula del organismo humano. Se ha demostrado que la respuesta inmune protectora contra meningococo B se basa en anticuerpos dirigidos contra proteínas y lipo-oligosacáridos de membrana. Consecuentemente, se han producido al menos tres vacunas compuestas por proteínas de membrana externa, en Cuba, Noruega y EE.UU.. La información actualmente disponible es que estas vacunas tienen una eficacia aceptable (70%) en niños mayores de 5 años y adultos, pero no son eficaces en niños menores (38-40). Dado que durante las epidemias se ha observado que el 60% de los casos ocurre en niños menores de 5 años (41), estas vacunas serían insuficientes como medidas de control. Las estrategias actuales en el desarrollo de vacuna contra el serogrupo B incluyen identificar las proteínas de membrana de mayor inmunogenicidad y que tengan inmunidad cruzada entre los diversos serotipos y subtipos del serogrupo B; se ha puesto especial atención a proteínas de membrana que funcionan como receptores de transferrina, ya que la bacteria necesita hierro para ser patógena (38).

Neumococo. Este germen es un agente causal frecuente de otitis media, sinusitis, neumonía, meningitis y bacteremia. El desarrollo de inmunidad protectora contra neumococo se ve limitado por la existencia de al menos 83 serotipos capsulares. Cualquier estrategia de control mediante inmunizaciones requeriría el estudio de los serotipos más prevalentes en la región. Las vacunas actualmente existentes se basan en los serotipos más frecuentes en los Estados Unidos de Norteamérica; se encuentra en etapa de desarrollo un estudio colaborativo de prevalencia en América del Sur.

Desde hace algunos años se utiliza una vacuna de antígenos capsulares polivalentes (23 serotipos), inmunogénica en niños mayores de dos años. Esta vacuna está formalmente indicada en individuos con anemia de células falciformes, inmunodeficiencias congénitas y adquiridas (VIH), enfermedad de Hodgkin, asplenia (anatómica o funcional), síndrome nefrótico, condiciones crónicas asociadas con infecciones de mayor gravedad (insuficiencia renal crónica, trasplante de órganos, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca) y pacientes con fístulas postraumáticas o postquirúrgicas de líquido céfalo raquídeo. Recientemente se han desarrollado y evaluado vacunas con antígeno capsular conjugadas con proteínas (42,43), demostrándose que son inmunogénicas en niños menores de 2 años y que el desarrollo de anticuerpos alcanza concentraciones hasta 3 veces más altas que con la vacuna no conjugada; estas vacunas contienen sólo 2 a 7 serotipos, por lo cual la protección contra infección neumocócica depende de los serotipos más prevalentes en la región.

Rabia. El control de la rabia en animales domésticos mediante vacunación obligatoria, sumado de tiempo en tiempo a campañas de vacunación masiva, ha demostrado ser una estrategia exitosa. Sin embargo, la rabia persiste como una infección endémica en animales silvestres (zorros, murciélagos, roedores, mapaches, etcétera) (44-46), constituyéndose en el reservorio natural del virus. La vacunación intramuscular de estos animales es impracticable por su misma condición silvestre. En consecuencia se han realizado importantes esfuerzos en el desarrollo y producción de vacunas adsorbidas para uso oral. Estudios de campo preliminares en Canadá y Europa, en los que la vacuna ha sido distribuida en alimentos (por mano o por avión) han sido exitosos en el control de la infección en animales silvestres (44,47,48).

La inmunización activa es uno de los pilares en la prevención de la rabia en humanos (junto al uso de inmunoglobulina hiperinmune y adecuado aseo de la herida) (49). La primera generación de vacunas antirrábicas estaba preparada en tejido nervioso de animales (vacuna neurotisular antirrábica), las cuales aún están en uso en algunas regiones del mundo (49). La inmunogenicidad de esta vacuna es baja, requiriendo múltiples dosis de refuerzo en días sucesivos. La administración produce reacciones de moderada intensidad en el sitio de inyección (especialmente dolor); adicionalmente, un 15% de los individuos presentan alteraciones electroencefalográficas durante el tratamiento, un 5% desarrolla anticuerpos contra mielina y aproximadamente 1 de cada 1.200 presenta una complicación neuroparalítica (49). Estas complicaciones se asocian a presencia de tejido nervioso mielinizado en la vacuna. A pesar de décadas de uso, hay muy poca información de la eficacia de la vacuna neurotisular antirrábica. En estudios de individuos expuestos (mordidos), se ha demostrado una mortalidad por rabia de 4,4 a 10,8%, en pacientes que han recibido la serie completa de inmunizaciones con vacuna neurotisular (en comparación con 43% en pacientes no tratados) (49). En 1956, Fuenzalida y Palacios (50) introdujeron una nueva vacuna preparada en cerebros de rata de menos

de 10 días de edad, virtualmente libre de mielina, reduciendo las complicaciones neurológicas significativamente (1 cada 8.000). No se dispone de estudios de eficacia.

En la actualidad se cuenta con vacunas producidas en células diploides humanas (HDCV, Verocell rabies vaccine y otras) o en embrión de pato (purified duck embryo vaccine) cuya antigenicidad es significativamente mayor, permitiendo el uso de un número menor de dosis. Las reacciones adversas son poco frecuentes y de menor gravedad y su eficacia es cercana al 100% (48,49). Esta nueva generación de vacunas, en uso de EE.UU., Canadá y Europa, tienen un costo significativamente mayor.

Hepatitis A. El control de esta infección reedita la larga controversia sobre el uso de vacunas en algunas infecciones en que el desarrollo de sistemas de agua potable y tratamiento de aguas servidas, acompañado de viviendas adecuadas, constituyen intervenciones más eficaces y definitivas (5). Actualmente se dispone de al menos dos vacunas contra el virus de la hepatitis A (51,52) que han demostrado ser seguras y eficaces. Si bien estas vacunas han sido desarrolladas con el objeto de utilizarlas en viajeros y militares de países desarrollados que deban ir a áreas endémicas, se ha considerado también su uso universal en niños, incorporándola en las inmunizaciones de rutina, idealmente en una vacuna de múltiples antígenos (20).

Varicela. El desarrollo de una vacuna contra varicela se ha cuestionado en términos de la real necesidad de prevenir una enfermedad de la infancia que habitualmente evoluciona en forma benigna. La principal motivación de su desarrollo fue la prevención de varicela en pacientes inmunodeprimidos, en los que la infección tiene un curso grave y frecuentemente fatal sin tratamiento. Posteriormente, se ha propuesto extender su evaluación a población con inmunidad normal, considerando que la enfermedad tiene un alto costo social en términos de ausentismo escolar y laboral (incluyendo ausentismo en hogares donde ambos padres trabajan) (53). De este modo se ha evaluado extensamente una vacuna a virus atenuado, tanto en población inmunodeprimida como inmunocompetente. La vacuna produce respuesta inmune protectora en 90%-93% de los individuos (tanto inmunodeprimidos como normales). En población sana se ha demostrado un 100% de eficacia; en inmunodeprimidos la vacuna tiene una eficacia adecuada, reduciendo la tasa de ataque ante un contacto con varicela desde un 90% a un 18%. La enfermedad en niños vacunados es leve (desarrollan menos de 50 vesículas). Se ha determinado que la inmunidad dura por lo menos 7-10 años. En pacientes inmunodeprimidos, la vacuna produce

exantema en un 3%-20% de los receptores, aunque generalmente no se observan más de 5 a 10 vesículas. La vacuna ha generado preocupación por la fase latente de la infección; se ha establecido que entre el 17%-22% de los pacientes no vacunados que adquieren la infección natural desarrollan posteriormente herpes zoster, cuyo curso es moderado a grave. Por su parte, un 9% a 15% de los individuos vacunados desarrolla herpes zoster por el virus vacuna en el largo plazo, el cual es clínicamente leve. El uso de esta vacuna se mantiene por el momento restringido a pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, ya se han comenzado estudios de su incorporación a la vacuna sarampión-rubeola-parotiditis (20,54,55,56).

AREAS DE DESARROLLO

Los éxitos logrados han hecho resurgir el interés por el desarrollo de vacunas en la última década (60). La erradicación de la viruela, el control de la poliomielitis en algunos países occidentales, las significativas reducciones en la morbilidad y

Tabla 3. Vacunas disponibles para uso en circunstancias especiales

Infección	Tipo de vacuna
Influenza	Virus inactivado ¹ Subunidades antígenos purificados*
Rabia	Virus inactivado
Meningococo a,c, y, w135	Polisacárido capsular
Neumococo (polivalente)	Polisacárido capsular (23 serotipos) Polisacárido conjugado (7 serotipos)
Salmonella typhi	Bacteria atenuada (Ty21a) Oral polisacárido Vi (inyectable) Bacteria inactivada (inyectable)
Cólera	Bacteria inactivada
Hepatitis A	Virus inactivado
Varicela-zoster	Virus atenuado
Fiebre amarilla	Virus atenuado
Yersinia pestis (plaga)	Bacteria inactivada
Adenovirus	Virus atenuado ²

* La composición antigénica varía según cepas prevalentes en la temporada. La vacuna de subunidades se usa en niños < 9 años.
** Sólo disponible para uso en las fuerzas armadas de EE.UU.

mortalidad de sarampión, tétanos, pertusis y rabia validan estas medidas de intervención. La disponibilidad de vacunas eficaces contra hepatitis B y Haemophilus influenzae B permiten tener buenas expectativas de control de estas infecciones y representan la utilización por primera vez de vacunas de subunidades producidas por el hombre con nuevas tecnologías. Estrategias similares aplicadas a infecciones por neumococo podrían tener el mismo éxito (36, 60).

La tecnología de recombinación de ADN permite el uso de al menos cinco nuevas modalidades de producción de vacunas: empleo de virus no patogénicos como vectores, proteínas purificadas mediante el empleo de genes clonados, producción de péptidos sintéticos, la administración directa intramuscular de segmentos del ADN del germen y nuevas técnicas de atenuación de microorganismos (60). La identificación de los genes o productos a utilizar se ha facilitado por la adquisición de conocimientos detallados de las estructuras que definen la antigenicidad de los microorganismos. El uso de estos productos bien definidos y purificados mejora cualitativamente la respuesta inmune y evita reacciones secundarias (5, 20, 57, 60). Los nuevos enfoques de inmunización incluyen también el desarrollo de adyuvantes o inmunomoduladores, moléculas que contribuyen a amplificar los eventos inmunológicos (humorales y celulares) inducidos por los antígenos (58, 60).

La disponibilidad de estas nuevas tecnologías y productos debe acompañarse del desarrollo de los sistemas de servicios de salud que garanticen su adecuada distribución y cobertura en la población. El interés y la voluntad de las organizaciones internacionales, gobiernos y la industria en este campo son uno de los factores determinantes para que estos avances tecnológicos beneficien a la comunidad (5).

Finalmente el área más reciente de desarrollo es la del uso de vacunas como agentes terapéuticos. Este enfoque está siendo investigado en infecciones por virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B, herpes virus, lepra y tuberculosis, y los resultados preliminares son promisorios (59, 60).

REFERENCIAS

- Jenner E. An inquiry into the causes and effects of the variolæ vaccine, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox. London, 1978. Reimpreso en: Camac CNB ed. Classics of Medicine and Surgery. New York: Dover, pp 213-240, 1959.
- Blume W.E. At the Edge of Life: an introduction to viruses. National Institutes of Health, Public Health Service, NIH Publication N° 80-433, 1980.
- Levine MM. Vaccines and Vaccination in the historical Perspective. En: New Generation Vaccines, Woodrow and Levine eds., Marcel Dekker, Inc., New York, 1990, pp 3-17.
- World Health Organization. Global Health situation and protection estimates, 1992. Geneva, WHO, 1992.
- Robbins A. Progress toward vaccines we need and we do not have. Lancet, 335: 1436-1438, 1990.
- World Health Organization. Programa Ampliado de Inmunización. Documento EB77, 1986.
- Immunization Practices Advisory Committee. Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of Haemophilus influenzae type b disease among infants and children two months of age and older. MMWR;40,RR-1:1-7, 1991.
- Immunization Practices Advisory Committee. Hepatitis B virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination. MMWR; 40,RR-13:1-25, 1991.
- Ferreccio C, Ortiz E, Astroza L y col. A population-based retrospective assessment of the disease burden resulting from invasive Haemophilus influenzae in infants and young children in Santiago, Chile. Pediatr Infect Dis J; 9: 488-494, 1990.
- Advisory Committee on Immunization Practices. Recommendations for Use of Haemophilus b Conjugate Vaccines and a Combined Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Haemophilus b Vaccine. MMWR; 42,RR-13: 1-15, 1993.
- Levine O, Ortiz E, Contreras R, Lagos R, Vial P. y col. Cost Benefit Analysis for the Use of Haemophilus influenzae type b Conjugate Vaccine in Santiago, Chile. Am J Epidemiol; 137:1221-8, 1993.
- Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, y col. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. JAMA; 263:1218-22, 1990.
- Zajac BA, West DJ, McAleer WJ, Scolnick EM. Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. J Infect; 13 (suppl A): 39-45, 1989.
- Hadler SC, Francis DP, Maynard JE y col. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. N Engl J Med; 315:209-14, 1986.
- Sanchez I., Repetto G, Saenger A. Epidemiología de las tos ferina en Chile (1950-1990). Rev Med Chile; 122:339-345, 1994
- Ministerio de Salud, República de Chile. Morbilidad y Mortalidad de algunas enfermedades de notificación obligatoria, Chile, 1950-1991. Anuario de Enfermedades de Notificación Obligatoria, 1991.
- Edwards KM. Acellular Pertussis Vaccines - A Solution to the Pertussis Problem?. J Infect Dis; 168:15-20, 1993.
- Advisory Committee on Immunization Practices. Pertussis Vaccination: Acellular Pertussis Vaccine for the Fourth and Fifth Doses of the DPT Series. Update to Supplementary ACIP Statement. MMWR; 41,RR-15: 1- 5, 1992.
- Cherry JD. Acellular Pertussis Vaccines - A Solution to the Pertussis Problem. J Infect Dis; 168:21-24, 1993.
- Plotkin SA. Vaccination in the 21st Century. J Infect Dis; 168:29-37, 1993.
- Faden H. Poliovirus Vaccination: a trilogy. J Infect Dis; 186:25-28, 1993.
- Beale A. Polio vaccines: time for a change in immunization policy?. Lancet; 335: 839-42, 1990.
- Nkowane BM, Wassilak SG, Orenstein WA y col. Vaccine associated poliomyelitis, United States: 1973 through 1984. JAMA; 257:1335- 1340, 1987.
- Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL y col. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last registered case of indigenous wild virus-associated disease. Clin Infect Dis; 14:568-79, 1992.
- Maguire HC, Begg NT, Handford SG. Meningoencephalitis associated with MMR vaccine. Communicable Disease Report; 1:R60-61, 1991.
- Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. Proc Soc Exp Biol Med; 86:277-286, 1954.
- Yeager AS, David JH, Ross LA, Harvey B. Measles Immunization: successes and failures. JAMA; 237:347-51, 1977

28. Orestein WA, Markowitz L, Preblud SR y col. Appropriate age for measles vaccination in the United States. *Devel Biol Stand* 65:13-21, 1986.
29. Potin M., Vial P, Zamorano J, Paris C, Madrid A, Azocar T, Tellez A, Albrecht P. Vacuna anti-sarampión: inmunogenicidad en menores de 12 meses. Libro de resúmenes del VI Congreso Panamericano de Infectología, p 42, 1993
30. Berry S, Hernandez H, Kanashiro R y col. Comparison of high titer Edmonston-Zagreb, Biken-Cam and Schwarz measles vaccines in Peruvian infants. *Ped Infect Dis J*, 11:822-27, 1992.
31. Markowitz LE, Sepulveda J, Diez-Ortega JL, y col. Immunization of six month-old infants with different doses of Edmonston- Zagreb and Schwarz measles vaccines. *N Engl J Med*; 322:580- 87, 1990
32. Piccini A, Perkus ME, Paoletti e. Vaccinia virus as an expression vector. *Methods Enzymol*; 153:545-7, 1987.
33. Taylor J, Weinberg R, Tartaglia J y col. Nonreplicating viral vectors as potential vaccines: recombinant canarypox virus expressing measles virus fusion (F) and hemagglutinin (HA) glycoproteins. *Virology*; 187:321-8, 1992.
34. Long SS, Welkon CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlate of infection and symptomatology. *J Infect Dis*; 161: 480-6, 1990.
35. Cherry JD, Baraff LJ, Hewlett E. The past, present and future of pertussis: the role of adults in epidemiology and future control. *West J Med*; 150:319-28, 1989.
36. Edwards K, Decker M, Combination vaccines: hopes and challenges. *Pediatr Infect Dis J.*;13:345-7, 1994
37. King G, Hadler S. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J*; 13:394-407, 1994
38. World Health Organization. Paho expert committee on meningococcal vaccines. Master Plan: Development of Improved Meningococcal Vaccines with emphasis on group B. Marzo, 1993.
39. Moraes JC, Perkins BA, Camargo MCC y col. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet*; 340:1074-77, 1992
40. Bjune G, Hoibi EA, Gronnesby JK y col. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet*; 338:1093-95, 1991
41. Ministerio de Salud Chile. Anuario de Enfermedades de Notificación Obligatoria 1989, 1990, 1991, 1992
42. Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H y col. 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*; 13:368-72, 1994
43. Vella PP, Marburg S, Staub JM y col. Immunogenicity of conjugate vaccines consisting of pneumococcal capsular polysaccharide types 6B, 14, 19F and 23F and a meningococcal outer membrane protein complex. *Infect Immun*; 60:3528-32, 1990.
44. Fishbein DB, Robinson LE. Current concepts: rabies. *N Engl J Med*; 329:1632-1638, 1993.
45. Favi M, Catalán R. Rabia en murciélagos en Chile. *Avances en Ciencias Veterinarias*; 1:73-76, 1986.
46. Durán JC, Favi M. Rabia en Zorro Gris (*Pseudalopex griseus*) patagónico, Magallanes, Chile. *Avances en Ciencias Veterinarias*; 4:146152, 1989.
47. Wandeler AI, Capt S, Kappeler A, Hauser R. Oral immunization of wildlife against rabies: concept and first field experiments. *Rev Infect Dis*; 10 (supplement 4): S649-653, 1988
48. Winkler WG, Bogel K. Control of Rabies in wildlife *Sci Am*; 266:86-92, 1992
49. Nicholson K. Modern vaccines: rabies. *Lancet*; 335: 1201-1205
50. Fuenzalida E, Palacios R, Borgono JM. Anti-rabies antibody response in to vaccine made from infected suckling mouse brains. *Bull WHO*; 30:431-436, 1964
51. Werzberger A, Mensh B, Kuter B y col. A controlled trial of formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med*; 327:453-7, 1992
52. Innis B, Snithbham R, Kunasol P y col. A field efficacy trial of inactivated hepatitis A vaccine among children in Thailand. *Vaccine*; 10 (Suppl):S159.
53. Lieu TA, Black S, Rieser VN. The cost of childhood chickenpox: parents' perspective. *Pediatr Infect Dis J.*; 13: 173-177, 1994
54. Takahashi M. Varicella vaccine. En: *Vaccines*. S. Plotkin y E. Mortimer eds. WB Saunders Co, Philadelphia. 1988 pp 526-548.
55. The First International Conference on the Varicella-Zoster Virus. *J. Infect Dis*; 166 (supplement 1):S1-S68, 1992
56. Isaacs D, Menser M. Modern vaccines: measles, mumps, rubella and varicella. *Lancet*; 335:1384-1387, 1990.
57. Melnick JL. Vacunas víricas: principios y perspectivas. *Bol Of Sant Panam*; 107:409-420,1989.
58. Johnson A. Molecular Adjuvants and Immunomodulators: New Approaches to Immunization. *Clin Micro Reviews*; 7: 277-289, 1994.
59. Cohen J. Research News: Vaccines get a new twist. *Science*; 264: 503-505, 1994.
60. *Frontiers in Medicine: Vaccine. Science*; 265: 1371-1401, 1994.