

**ACTUALIZACIÓN SOBRE VACUNAS Y NUEVAS
PERSPECTIVAS
UPDATE ON VACCINES AND NEW PERSPECTIVES**

Alfredo Blanco Quirós

*Académico correspondiente, Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid
Catedrático de Pediatría, Universidad de Valladolid.*

Correspondencia: Prof. Alfredo Blanco Quirós. c/ Antigua 2 4º K, 47002 Valladolid. Tel 983 306731. E-mail: ablancoquiros@yahoo.es

Comunicación presentada el 29 de mayo de 2014.

An Real Acad Med Cir Vall 2014; 51: 141-157

RESUMEN

A lo largo de estos años se han producido muchos cambios en la vacunología. Disponemos de vacunas desde hace más de un siglo pero en los últimos tiempos el número de preparados se incrementó de forma exponencial. El cambio no fue sólo numérico, paralelamente se produjo un aumento de su complejidad tecnológica. Además de estos cambios estructurales, también cambiaron las indicaciones de las vacunas, e incluso el grado de su beneficio, refiriéndose en estos momentos a nuevos conceptos de riesgo, y de coste/beneficio. En el presente, la respuesta social a las vacunas ha ido cambiando generando a veces rechazo y un número creciente de personas participan en el proceso de implementación de las vacunas.

Palabras clave: vacunas, enfermedades infecciosas, medicina preventiva, pediatría, profilaxis

ABSTRACT

Many changes have occurred in vaccinology along the last years. Vaccines had been available since more than a century, but in recent times the number of preparations increased in exponential way. The change was not only numerical, in parallel; there was high technological complexity. In addition to these structural changes, the indications also were changed, and even the degrees of benefits are now referring to new concepts of risk and of cost / benefit. At present, the social response to vaccines has been modified, sometimes generating reject, and a growing number of people participate in the implementation process of vaccines.

Key words: vaccines, infectious diseases, preventive medicine, pediatrics, prophylaxis

INTRODUCCIÓN

Disponemos de vacunas contra infecciones desde hace ya varios siglos, si bien fue a partir de mediados del siglo XX cuando su número se incrementó de una manera exponencial. Sin embargo, está claro que lo ocurrido en esos años no consistió sólo en un mero incremento numérico de los preparados, además se ocasionó una enorme complejidad que obligó primero a clasificar las vacunas, pero luego a evaluarlas, a compararlas y a vigilar sus resultados.

Los cambios ocurridos en relación a las vacunas primero afectaron a áreas técnicas, como la inmunología o la farmacología, pero acabaron influyendo de forma fundamental en la sociedad, implicando por supuesto a la sanidad, pero también a la economía, a la ética, y en general a la cultura y a eso que ahora llamamos “forma de vida”. La administración sistemática de vacunas se ha complicado hasta un punto muy relevante y ha hecho aflorar una problemática que los primeros investigadores estaban muy lejos de sospechar. En esta exposición se comentan de forma breve y superficial algunos de los nuevos problemas ligados a la administración de las vacunas, haciendo una breve introducción histórica que nos permita valorar más exactamente de dónde venimos y hacia dónde vamos.

PRIMEROS ENSAYOS VACUNALES

El hombre buscó la resistencia (inmunidad) frente a las infecciones desde tiempos históricos. La palabra “*inmunidad*” ya era utilizada siglos antes de que apareciera la moderna inmunología. La transmisión de pústulas de enfermos de viruela a personas sanas (variolización) fue el primer ensayo que pudiéramos considerar como científico. Se cree que fue iniciada en la antigua India, pasando luego a China donde se mejoró; los chinos espolvoreaban intranasalmente el polvo de las pústulas desecadas (1,2). La introducción en Europa fue muy posterior, atribuyéndose a Lady Mary Wortley Montagu, hija del cónsul británico en Estambul, enferma de viruela (3).

La vacunología nació en Occidente a finales del siglo XVIII gracias a la coincidencia de dos importantes fenómenos culturales. Por una parte se inició una apertura hacia Oriente con un renovado interés por su arte, sus costumbres, su ciencia. Por otra, cambió el concepto de las graves epidemias que habían diezmando Europa; se abandonó la idea de castigo de Dios al que había que aplacar con oraciones y sacrificios, y se empezaron a indagar causas naturales (3,4). En Europa la primera vacunación la realizó Jenner en 1796 de acuerdo a una variante de la variolización oriental, seguramente había tenido oportunidad de conocer la experiencia turca y la aplicó a su vacuna. Curiosamente, la base conceptual de Jenner: preparar vacunas con un microorganismo distinto del humano, no tuvo continuación en la historia posterior de las vacunas (5).

Pasteur es considerado el padre de la vacunología. En 1880 desarrolló una vacuna frente al cólera de las gallinas, poco después, con Roux, la vacuna del carbunco para humanos, y luego contra la rabia.

Desde finales del siglo XIX la vacunología creció paralela al extraordinario empuje de la microbiología. En esos años la doctrina etiopatológica de la enfermedad se imponía a otros conceptos histológicos o fisiopatológicos (2). Como fruto de ese interés aparecerían nuevas ciencias, como la microbiología, la inmunología o la alergia.

Contribución de España a la vacuna de la viruela

El Dr. Piguillem administró muy pronto la vacuna de la viruela en Puigcerdá (1800), sólo 4 años después de la publicación de Jenner, pero luego su difusión por el resto de España fue mucho más lenta (6). En aquellos tiempos, vacunar suponía un prestigio profesional y también un negocio rentable, lo que explica la proliferación de centros privados de carácter aislado.

El rey Carlos IV promovió la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, una de las hazañas más interesantes de la historia de la medicina española. Fue dirigida por Francisco Balmis y zarpó el 30 de noviembre de 1803 con un equipo médico y 22 niños expósitos portadores del virus vacunal que se mantenía pasándolo de niño a niño por la técnica de "*brazo a brazo*". Además también se transportaba una carga de linfa en placas de vidrio selladas. El barco llegó a Puerto Rico en mayo de 1804 y de allí se prosiguió por mar y por tierra a Cartagena de Indias, Méjico, Venezuela, América del Sur, donde falleció el investigador Salvany, para cruzar luego el Pacífico, visitando Filipinas, Macao y Cantón, para regresar finalmente a España, arribando en septiembre de 1806, tras cuatro años de viaje (7,8).

La expedición se incluye en el movimiento internacional que generó una tradición de expediciones científicas y que tuvo su reflejo en la España de la Ilustración, para desaparecer luego. Los reyes españoles sostuvieron varias expediciones geográficas y naturalistas (9). Fue muy bien valorada desde el primer momento, trascendiendo a los medios científicos. El mismo Jenner tuvo conocimiento cercano de la expedición y en 1806 se refería a ella en términos muy elogiosos. Con independencia de los efectos sanitarios inmediatos, es muy posible que esa iniciativa real dejara en Hispanoamérica un concepto muy positivo sobre las vacunas, como derecho social irrenunciable, que parece perdurar en su población, mas viva que en Europa.

COMPOSICIÓN Y TIPOS DE VACUNAS

Vacunas primitivas

Al principio las vacunas tenían una composición sencilla, procedían de gérmenes naturales que eran cultivados, y atenuados, de diferentes formas, para ser luego reiteradamente ensayados en animales de experimentación hasta observar que habían perdido su patogenicidad, pero conservando la inmunogenicidad. Era un largo proceso de “modificación-ensayo” que podía llevar años, y que tenía mucho de aleatoriedad (4). Con esa metodología Calmette y Guerin prepararon la vacuna de la BCG en 1921.

En los siguientes años, se empezaron a probar vacunas de gérmenes muertos, de toxinas anuladas y de partículas. Con ello fue necesario añadir a los antígenos otros múltiples componentes como conservantes, estabilizadores, disolventes, etc., pero muy especialmente se buscaron moléculas que aumentasen la inmunogenicidad de los componentes vacunales. A esas moléculas se les denominó adyuvantes y a partir de 1925 su adición pasó a ser de uso común

Clasificación de las vacunas

Las vacunas se pueden clasificar según criterios muy diferentes (11,12). Es muy llamativo que la primitiva concepción de Jenner que buscaba las vacunas a partir de gérmenes de animales, vacas, poco patógenos para el hombre, es precisamente la alternativa que no prosperó. Prácticamente todas las vacunas modernas proceden de la modificación de los propios microorganismos que son patógenos para el hombre, siguiendo la idea que Pasteur desarrollaría con posterioridad. Lo más habitual es dividir las vacunas en víricas y bacterianas y a continuación en vacunas con microorganismos atenuados o con microorganismos muertos, y en este último supuesto se puede incluir la célula completa o sólo fracciones.

Vacunas inactivadas

Las vacunas de gérmenes muertos son una modalidad muy desarrollada, que incluye vacunas con microorganismos enteros, con toxinas modificadas o con partículas moleculares. Producen una respuesta inmunitaria menos intensa y duradera que las vacunas con organismos vivos, por lo que suelen precisar la incorporación de algún adyuvante y la administración de varias dosis en primovacunación y luego alguna dosis de recuerdo (“booster”). Su principal ventaja es la seguridad, sin riesgo de contagio a convivientes, o de posibilidad de circulación (13).

Vacunas de microorganismos vivos

Las vacunas atenuadas consisten en microorganismos vivos modificados hasta conseguir que pierdan su virulencia conservando la inmunogenicidad (12). Los primeros investigadores hacían las modificaciones de una manera empírica, ahora se sabe que implicaban genes lo que explica que sus características se mantuvieran durante una potencial circulación. Por desgracia es un proceso mal controlado y la reversión de la patogenicidad siempre es posible, como ocurrió con cepas de polio vacunal que causaron epidemias. Las vacunas atenuadas están contraindicadas en individuos con inmunidad afectada, pero al contener organismos que siguen multiplicándose, poseen una alta inmunogenicidad, no suelen precisar adyuvantes y mantienen una larga inmunidad. Generalmente una dosis es suficiente y cuando se repite es para disminuir la probabilidad de fallo vacunal, no para reactivar la respuesta inmunitaria.

Vacunas sistemáticas

Son las que se administran a toda la población. Con esta práctica, además de protección individual, se puede aportar la llamada “*inmunidad de grupo*” porque desciende la circulación del agente patógeno y las personas no protegidas tienen menos riesgo de infectarse. Las vacunas no sistemáticas se indican individualmente ante una situación particular de riesgo, como viajes o brotes epidémicos.

Primovacunaciones y vacunas secundarias

En la primovacunación la respuesta inmunitaria siempre es limitada, máxime en lactantes. Al repetirse la inmunización la respuesta inmune es más rápida e intensa y los anticuerpos tienen mayor afinidad. Con ciertas vacunas lo más aconsejable es administrar una dosis de recuerdo (“*booster*”) para reactivar los linfocitos memoria específicos.

Vacunas conjugadas

Los antígenos polisacáridos tienen interés vacunal por ser componentes de la cápsula bacteriana con la que el sistema inmune primero conecta, sin embargo evocan una pobre respuesta inmunitaria. Cuando se les une a proteínas se comportan como antígenos proteicos. La respuesta sigue siendo específica, pero además es timo-dependiente y suscita memoria inmunológica. Estas proteínas (“*carrier*”) tienen que ser inocuas y no interferir con otras vacunaciones ni con respuestas naturales (11).

Vacunas combinadas

Se consideran vacunas combinadas la mezcla de dos o más preparados que se administra en el mismo momento y en el mismo punto anatómico. Tienen la ventaja de disminuir el número de inyecciones, lo que favorece el mejor cumplimiento del

calendario, simplifica la administración y abarata costes. Su principal inconveniente es la complejidad para lograr los necesarios niveles de seguridad, eficacia y efectividad, de todos y cada uno de los componentes, debido a las imprevisibles interacciones entre ellos. Algunas son muy clásicas y relativamente simples (DTP, Polio, etc.); otras fueron introducidas posteriormente y se han mostrado seguras (vacunas tetra-, penta- y hexa-valentes) y las hay que están todavía en fase de ensayo clínico (11).

Vacunas obtenidas mediante tecnologías especiales

El uso de nuevas tecnologías inmunitarias y genéticas ha facilitado la producción de nuevas vacunas, muy diferentes de las clásicas.

Vacunas recombinantes. Estas vacunas se preparan colocando el gen que codifica el antígeno vacunal en el genoma de un huésped, levadura o bacteria. Esta tecnología proporciona una cantidad grande de proteína que mantiene características totalmente homogéneas. La introducida hace mas tiempo es la vacuna contra la hepatitis B (11). A todo efecto hay que considerarlas como vacunas inactivadas. Además hay otras vacunas genéticas experimentales que por ahora merecen tratarse como “*vacunas vivas*”, al menos en cuanto a seguridad.

Vacunas “reasortadas”. Se pueden cambiar ciertos genes de un microorganismo por otros más convenientes y al genoma resultante se le considera “*reassorted*” o reorganizado. Esta técnica se está usando en vacunas atenuadas, como la intranasal de la gripe, para modificar la virulencia o las necesidades termométricas de multiplicación del virus vacunal.

Vacunas con genes expresados en vectores. Consiste en colocar el gen que codifica el antígeno vacunal en un genoma que hace de vector y luego es incorporado de alguna forma al genoma del individuo a vacunar (14). Los vectores habituales son virus o bacterias no patógenos. La respuesta inmunitaria es muy parecida a las de las “*vacunas vivas*”, con el riesgo de que la virulencia de los vectores revierta y ocasione infección, para evitarlo se investiga en usar plásmidos como vectores en lugar de virus o bacterias. Esta técnica comparte los mismos problemas que los tratamientos genéticos en general y que derivan de la seguridad y persistencia del vector elegido.

Vacunas en alimentos transgénicos. La forma mas novedosa de aplicación genética a la tecnología vacunal es la modificación genética de un alimento, por ejemplo fruta, incorporándole el gen productor de alguna proteína vacunal. Con estas investigaciones se abre un campo apasionante pero muy complejo y que se supone que sea más eficaz para proteger contra infecciones gastrointestinales. El día que este tipo de vacunas se desarrolle, la población de países no desarrollados sería la más beneficiada porque dispondrían de vacunas relativamente baratas y especialmente, no dependientes de la cadena del frío (15).

ADYUVANTES VACUNALES. VENTAJAS Y PROBLEMAS

Los adyuvantes son agentes que añadidos a un antígeno vacunal provocan una respuesta inmunitaria mas intensa (16). Con frecuencia, al menos los adyuvantes clásicos, también producen una lesión local de la que resulta retención o depósito del antígeno (“depot”). Algunas de los nuevos antígenos vacunales, conseguidos por tecnología molecular o genética, presentan una gran pureza y tienen la ventaja de mostrar una baja reactogenicidad. En sentido contrario, en este proceso se pierde intensidad de la respuesta inmunitaria y en la duración de la protección. La adición de nuevos y mejores adyuvantes, aislados o en combinación, puede servir para mejorar el poder inmunógeno.

Inicio histórico de los adyuvantes

Históricamente, los adyuvantes fueron introducidos con el objetivo de incrementar la respuesta inmunitaria. Con los actuales conocimientos científicos que se tienen sobre la función inmune y sobre el mecanismo de los adyuvantes, se pueden fabricar vacunas que además de inducir una potente respuesta, la dirijan hacia los sistemas inmunitarios mas idóneos para responder contra la infección que se pretenda evitar.

El primero que añadió adyuvantes vacunas fue el inmunólogo francés Gaston Ramón, quién vacunando caballos observó una respuesta más intensa cuando el punto de inoculación se infectaba. En la misma época, el grupo de Gleny descubrió el efecto de las sales de aluminio, lo que en definitiva sería la principal aportación en adyuvantes de uso humano durante todo el siglo XX, ya que el efectivo coadyuvante de Freund, compuesto de aceite y micobacterias, solo se podía usar en animales por su alta toxicidad, ni siquiera el llamado “coadyuvante incompleto de Freund”, exento en micobacterias, tuvo uso humano. Otro gran avance lo consiguieron Greenberg y Fleming al emplear toxoide diftérico como adyuvante, abriendo una nueva línea de investigación. Hace ya mas de 50 años, que Johnson descubrió el efecto adyuvante de las endotoxinas liposacáridas (LPS), pero su empleo se retrasó por seguridad, casi hasta nuestros días (2,3,17).

Actual situación de los adyuvantes

Además de los adyuvantes hay mas agentes con funciones similares denominados “*immunoestimulantes*” que potencian la respuesta inmune de manera genérica, contra cualquier antígeno coincidente y no solo los vacunales, incluso pueden ser administrados en inyecciones separadas o por diferentes vías. Otros preparados introducidos posteriormente en vacunología son las moléculas portadoras o “*carriers*”. Fueron ideadas para conseguir unas respuestas timo-dependiente contra antígenos no proteicas de baja inmunogenicidad y la principal ventaja que aportan es la generación de memoria inmunológica (10,18).

Los adyuvantes suelen clasificarse en base a sus propiedades físicas o químicas, pero su número es muy elevado (19). Un acercamiento a los principales grupos de adyuvantes podría ser el siguiente

1. Sales minerales (sales de aluminio, fosfato cálcico, emulsiones...)
2. Sistemas de partículas (liposomas, virosomas, micropartículas...)
3. Agonistas de las receptores TLR (MPL, RC-529, OM-174, oligonucleótidos CpG...)
4. Factores biológicos (toxoides, citoquinas...)

Principales tipos de adyuvantes

- Sales de aluminio
- Adyuvantes tensoactivos
- Productos derivados de bacterias
- Emulsiones
- Vacunas incluidas en liposomas o en polímeros
- Vacunas asociadas a citocinas
- Adyuvante MF59
- Mezclas de adyuvantes (AS04 y similares)

Mecanismo de acción de los adyuvantes

Los adyuvantes actúan a través de mecanismos de acción muy variados y que no son excluyentes entre sí, habiendo moléculas que seguramente participan de más de uno, según dosis o tiempo (20,21). Los principales son:

- Retardo de la liberación del antígeno (Depot)
- Activación de las células presentadoras de antígeno
- Modificación del equilibrio Th1/Th2
- Moléculas biológicas (citocinas, factores, etc.)
- Intervenciones sobre los receptores TLR

CALENDARIOS VACUNALES

Durante la primera mitad del S. XX el número de vacunas disponibles, de indicación general, fue bastante limitado, pero a partir de esa fecha comenzó un incremento exponencial. Esta situación obligó a agrupar las vacunas y a distribuir las en el tiempo para que las inmunizaciones no se interfirieran entre sí, disminuyendo su respuesta. Así nacieron los primeros calendarios vacunales que tenían como objetivo lograr la protección de los niños lo antes posible. Enseguida se observó que varias

vacunas debían demorarse unos meses por interferencia con los anticuerpos recibidos de la madre a través de la placenta (22). Otro hallazgo fue que la interferencia intervacunal era menor cuando los preparados se inyectaban juntos, que cuando se hacía con posterioridad, en cuyo caso se precisaba una separación de un par de meses. El tercer problema aparecido era técnico pero muy práctico: el alto número de inyecciones aplicadas, además de molestar al niño, empezó a alarmar a los padres y causar rechazo.

A finales del S. XX se introdujeron las vacunas combinadas penta y exavalentes; fue un adelanto técnico que no sólo mejoró el confort sino que permitió introducir nuevas vacunas con adecuada aceptación en las familias (13).

En España se vivió una situación muy particular en relación con los calendarios vacunales infantiles debido a que la decisión sobre esos temas estaba transferido a las Comunidades Autónomas (CCAA). Aunque al final las vacunas aplicadas eran casi las mismas, aunque no exactamente, variaba bastante el orden y la edad de aplicación (23). Recientemente, en el año 2014, a través del Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad se llegó a un principio de acuerdo (Fig 1) aprobándose un calendario que es seguido por la mayoría de las CCAA. Aunque el consenso sea positivo, el calendario no está exento de críticas especialmente por parte de las Sociedades Científicas, así la Asociación Española de Pediatría recomienda añadir vacunar a los lactantes, lo antes posible, frente al rotavirus y contra la varicela a los 12-15 meses con un posterior recuerdo (24,25). Fuera del calendario sistémico, la vacuna de la gripe es cada vez mas ampliamente recomendada a grupos de riesgo (26).

PROBLEMAS ACTUALES DE LAS VACUNAS

El mundo de las vacunas se encuentra en estos momentos ante circunstancias nuevas y las novedades sanitarias con frecuencia se asocian a problemas de gestión. Hay algunos aspectos concretos, la mayoría técnicos, que precisan una respuesta de forma inmediata. Sin embargo, los problemas de fondo son quizás menos urgentes aunque tengan una repercusión futura importante. Por ello exigen un análisis mas detenido. Una mínima reflexión sobre el tema nos lleva enseguida a plantearnos un par de preguntas fundamentales: ¿Vacunas a quién? ¿Vacunas hasta cuándo?, porque lo que nos preocupa saber es hasta dónde se va a ampliar el número de vacunas y si las vacunaciones continuarán siendo una cuestión eminentemente infantil o si deben seguir siendo administradas durante la edad adulta (27).

PERSPECTIVA ACTUAL ¿VACUNAS, CUANTAS?

En un pasado relativamente reciente el número de vacunas a aplicar estaba bien claro y merece ser recordado, sin embargo la situación cambió mucho y por ello merece la pena comparar el pasado y el presente.

Situación previa de las vacunas

La introducción de nuevas vacunas tuvo en su momento unas limitaciones muy concretas que eran las que determinaban su implantación. En aquellos tiempos la primera y fundamental limitación era la capacidad técnica para fabricarla. Se conseguían algunas vacunas, pero otras por muy necesarias que fueran, estaban fuera del alcance de los científicos. Otra circunstancia muy determinante es que las enfermedades que se combatían siempre eran patologías muy severas con una alta mortalidad y que en algunos casos también se acompañaban de secuelas con elevadísimo coste social y económico, como la poliomielitis.

En definitiva la elección de las vacunas candidatas era una decisión simple y la única limitación radicaba en que esa decisión fuera asequible. En aquel escenario, la aceptación social de las vacunas era total. Ya se tratara de niños o de reclutas, las vacunaciones se recibían sin ninguna reticencia y nadie se hacía preguntas.

Situación actual de las vacunas

El mundo de las vacunas cambió radicalmente a finales del siglo XX gracias a los extraordinarios avances tecnológicos ocurridos, pero también por las modificaciones sociales que permitieron el acceso a países y a clases sociales, hasta entonces bastante alejadas de la sanidad (28). Además las vacunaciones tienen en el presente una repercusión universal y que se sale del ámbito sanitario, por lo que afectan de una forma relevante a la dinámica social (29).

Cuestiones científicas y económicas

La ciencia del Siglo XXI aplicada a las vacunas presenta una capacidad técnica que casi pudiera pensarse que es ilimitada. Las limitaciones para fabricar una vacuna radican más en cuestiones operativas, administrativas y en especial financieras que propiamente científico-tecnológicas (30). Ahora, se elige la vacuna que se quiere fabricar en relación a su rentabilidad, ya no se fabrica la que simplemente se puede hacer. Esta capacidad técnica tan amplia trae consigo la problemática de tener que elegir. ¿Qué vacunas fabricar? ¿En qué vacunas invertir? Esta nueva circunstancia es probablemente el cambio más importante planteado por las vacunas en el siglo XXI.

Un aspecto novedoso generado en el mundo de las vacunas, y en el tecnológico en general, es la repercusión económica (31). El desarrollo científico del siglo XX ha ido paralelo a una elevación desproporcionada de la consecución de cada descubrimiento. La tecnología es muy poderosa, pero se centra necesariamente en los países ricos. Paradójicamente, si nos atenemos a las vacunas, estos países ricos necesitan ponerlas también al alcance de los más pobres si quieren alcanzar unos beneficios definitivos, como pueden ser la erradicación de una enfermedad como el sarampión, o la seguridad para los viajes extranjeros.

¿A QUIÉN VACUNAR?

Situación histórica

El desarrollo de las vacunas se dirigió muy particularmente a los niños, en gran parte porque muchas de las enfermedades prevenibles ocurren en la vida infantil, aunque también se vacunaban otros colectivos, como los militares y conviventes en residencias colectivas. Además parece lógico y aconsejable que esa prevención se efectúe cuanto antes, si fuera posible al poco de nacer. Otro concepto histórico de las vacunaciones es la universalidad de su aplicación, todos los niños debían ser vacunados, lo que a partir de cierto momento empezó a plantear discusiones éticas y legales.

Situación presente

El límite de las vacunas ya rebasó claramente la edad pediátrica. La indicación de las vacunas no se termina con la adolescencia y se mantiene en la edad adulta, si bien todavía no está exactamente perfilado hasta cuándo y bajo qué condiciones. Seguramente en un futuro cercano tengamos que acostumbrarnos a convivir con las inmunizaciones vacunales permanentes a lo largo de la vida (32).

Vacunación universal y a grupos de riesgo

El otro concepto básico que se modificó a finales del siglo XX es el de la universalidad de las vacunas que previamente existía, al menos en su aplicación infantil. Ahora sigue habiendo vacunas de aplicación masiva pero fueron apareciendo otras cuya indicación está restringida a ciertas poblaciones consideradas “*grupos de riesgo*”. Los ancianos constituyeron el primero de estos grupos no pediátricos; las vacunas contra la gripe o el neumococo son ejemplos de esta aplicación restringida pero que cada vez tienen unos criterios de inclusión más amplios.

Hay factores de riesgo basados en peculiaridades del individuo como su estado inmunológico, pero muchos de ellos son generales, ambientales y epidemiológicos. Uno de los grupos de riesgo que modernamente está aumentando en número y complejidad es el ligado a desplazamientos a países anteriormente considerados poco habituales. Los planes vacunales pensados para viajeros o emigrantes, niños y adultos, son motivo de una creciente atención.

Una curiosidad dentro de este apartado es la aparición de “*poblaciones de riesgo por poderes*”, que afecta, pero no sólo, a los niños. No es suficiente con vacunar a las personas con un determinado y elevado riesgo, sino también a sus conviventes. En línea con este concepto, está claro que el personal sanitario tiene que vacunarse para evitar enfermedades que pudieran luego ser transmitidas a pacientes susceptibles. Algunos ejemplos son las personas en contacto con recién nacidos, prematuros, enfermos oncológicos, etc.

¿Hasta cuando dura el efecto vacunal?

La continua introducción de nuevos preparados en la edad infantil ha vuelto a reavivar una polémica que es tan antigua como las propias vacunas. Es una cuestión relevante cuando sabemos que la infección natural aparentemente provoca una inmunidad para toda la vida y la vacunación no. Es habitual que el efecto protector vacunal se vaya desvaneciendo y que se llegue en el adulto a una situación de desprotección, algo especialmente temido para mujeres fértiles durante el embarazo, pero también para el anciano (33). La experiencia de un siglo de vacunas nos dice que este riesgo está presente y que no puede eliminarse del todo, pero también que la enfermedad en individuos previamente inmunizados, cuando ocurre, siempre tiene menor gravedad clínica y a veces también menor repercusión epidemiológica.

Revacunaciones en el adulto

El descenso de la protección vacunal obliga a plantear revacunaciones periódicas en el adolescente y el adulto, práctica que siempre fue necesaria, y poco cumplida, para ciertas vacunas, como la del tétanos. La disponibilidad de nuevos preparados hace pensar que sea acompañada pronto por otras revacunaciones, como la acelular de la tos ferina. En nuestro medio los niños y ancianos son ahora los dos polos poblacionales objetivo de las vacunaciones. Sin embargo, la situación de “*vacunas para todos y para toda la vida*” es en la que nos podríamos encontrar en un futuro inmediato y mientras no se cumpla de forma suficiente nos deberemos conformar con revacunar en la adolescencia, edad en la que la implementación vacunal es todavía aceptable (32).

RESPUESTA SOCIAL A LAS VACUNAS

Esquema de la respuesta social a las vacunas

Desde la implantación masiva de las vacunas se observó una peculiar respuesta de la sociedad que pasa por períodos de aceptación, de duda y de re-aceptación. Es una situación tan concreta y objetiva que ha podido ser plasmada en gráficos bien aceptados y repetidos por los diferentes epidemiólogos. En un primer momento la cobertura vacunal aumenta progresivamente lo que hace disminuir la incidencia de la enfermedad vacunada, es un momento de ganancia de confianza. Con el gran aumento de los individuos vacunados, por simple riesgo estadístico, empiezan a aparecer los efectos secundarios primero banales pero luego alguno mas grave, se empieza a perder la confianza en la vacuna, disminuye la cobertura y la consecuencia es un rebrote de la enfermedad, ante el cual vuelve a incrementarse el número de vacunaciones, disminuyen los enfermos, se acepta como riesgo inevitable la existencia de reacciones secundarias y se recupera la confianza en la vacuna. El punto final sería alcanzar una cobertura tan alta y tan continuada como para lograr la erradicación de la enfermedad, pero esto es tan difícil que hasta ahora esto solo ocurrió con la viruela.

Movimientos organizados contra las vacunas

El rechazo de las vacunas no es un movimiento moderno sino que es algo que ya se vivió a lo largo del siglo XIX, quizás lo que represente una novedad sea la aparición de movimientos organizados, a la sombra de nuevas tecnologías de la comunicación que facilitan su relación (34). Se está creando un cierto temor social a los nuevos preparados y con ello una exigencia para vigilar y seguir los ensayos clínicos. La existencia de una cierta intranquilidad social es innegable. De forma continua, se atribuye a las vacunas consecuencias tan relevantes como pueden ser la muerte súbita del lactante, intoxicaciones, autismo, alergia, enfermedades inmunitarias, etc. (35)

A principio del siglo XX, y en países no desarrollados, el rechazo de las vacunaciones se localiza principalmente en áreas de ignorancia, por el contrario, ahora el rechazo ocurre generalmente entre familias de nivel cultural superior a la media. Los movimientos sociales anti-vacunas están más enraizados en unos países y grupos sociales que en otros. Generalmente presentan una ideología que va mucho más allá de la negación de las ventajas vacunales, y postulan además formas de vida naturista, con costumbres y dietas alimentarias propias. Su repercusión es actualmente minoritaria pero crecen bruscamente si por desgracia se produce algún accidente favorecedor y es difundido por los medios de comunicación.

Los argumentos esgrimidos contra las vacunas, al incluirse dentro de una amplia filosofía, son muy variados, si nos circunscribimos a los aspectos sanitarios suelen dirigirse a tres áreas principales. En primer lugar niegan que la mejoría de la situación infecciosa sea debida a las vacunas, atribuyendo ese avance a la mejora general de las condiciones sanitarias y de la cultura social. Un segundo aspecto es recoger múltiples ejemplos y estadísticas parciales de personas vacunadas que a pesar de ello contrajeron la enfermedad infecciosa. Finalmente, y es el argumento más prolijo, se van sumando alteraciones graves y enfermedades que aparecen en niños vacunados, coincidiendo temporalmente su diagnóstico con el de la administración vacunal. La argumentación empleada no es fácil de desmontar sin conocer bien el tema, por ello la Asociación Española de Pediatría ha publicado un informe sobre el tema que puede servir de guía a los pediatras y médicos de atención primaria que se encuentren ante estas situaciones (36,37).

BENEFICIOS DE LAS VACUNAS

Situación histórica

Las vacunas aportaron a la sociedad grandes beneficios, quizás los más altos que jamás haya ofertado la medicina preventiva y aunque este beneficio ya fue notable desde el principio y sigue siéndolo, da la impresión que está cambiando la apreciación que la sociedad internacional tiene de ello. Al principio las vacunas evitaban riesgos vitales y secuelas muy graves, por lo que la vivencia de sus ventajas era im-

pactante. Además, el coste de su fabricación era fácilmente asequible para los países desarrollados y culturalmente preparados para ofertar vacunaciones a sus ciudadanos.

Nuevos planteamientos

Repercusión en la colectividad

Al constatar los efectos de la “*inmunidad de grupo*” se introdujo un cambio en la mentalidad del acto vacunal frente al concepto primitivo de “*protección individual*” que se veía superado porque ahora había personas no vacunadas que también se beneficiaban (38). Sin embargo esta protección ampliada solo ocurre cuando se alcanza una cobertura vacunal tan alta como para que la circulación del patógeno disminuya de forma significativa y además no todas las infecciones se benefician de esta inmunidad de grupo.

Coste económico

Una consecuencia de las vacunaciones es que la mejoría del estado de salud trae consigo una disminución del gasto sanitario. La caída de la morbilidad disminuye las hospitalizaciones, la factura farmacéutica y las secuelas. Otro ahorro es la repercusión laboral de la familia y, aunque no sea un gasto fácilmente cuantificable, el absentismo escolar sigue siendo un concepto muy valorado por los pediatras (Fig 5).

Valoración coste/beneficio. No ha sido fácil la introducción de conceptos económicos en el mundo de la salud aunque ya sean ahora términos más cercanos. En una valoración global, las vacunaciones son un ejemplo de coste/beneficio positivo, aunque haya alguna vacuna cuya evaluación particular sea más ajustada. El coste de preparados vacunales no debiera considerarse un gasto farmacéutico, sino ser concebida como un programa necesario de prevención sanitaria, como la seguridad vial, la cloración del agua, y otros (31).

En resumen, las vacunaciones acompañaron a los niños a lo largo del siglo XX y van seguir haciéndolo también en el XXI, pero los cambios surgidos y los que previsiblemente ocurrirán, van a ser tan relevantes que es preciso que todas las personas implicadas en las vacunaciones: niños, pediatras, sanitarios, etc. se sitúen ante ellas con una mentalidad proclive a admitir cambios.

CALENDARIO VACUNAL COMÚN Consejo Interterritorial 2014

VACUNAS	EDAD														
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Poliomielitis		VP1	VP2	VP3			VP4								
Difteria-Tétanos-Pertussis		DTPa1	DTPa2	DTPa3			DTPa4			DTPe					Id
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3			Hib4								
Sarampión-Rubéola-Parotiditis					TV1			TV2							
Hepatitis B ^(a)	HB1 ^(a)	HB2 ^(a)		HB3 ^(a)											
Meningitis Meningocócica C ^(b)			MenC1 ^(b)		MenC2								MenC3		
Varicela ^(c)													VVZ ^(c)		
Virus del Papiloma Humano ^(d)															VPV ^(d)

^(a) En niños de madres portadoras la pauta es de 0, 1, 6 meses.
^(b) Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacuna con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).
^(c) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.
^(d) Vacunar solo a las niñas con pauta de 2 ó 3 dosis según la vacuna utilizada.

Fig. 1 En el año 2014, el Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad, en el que participan las consejerías de las Comunidades Autónomas propuso un calendario común para toda España que incluye vacunas contra los 11 microorganismos más comunes y para la varicela en aquellos niños que a los 12-13 años no hayan pasado aún la infección natural

BIBLIOGRAFÍA

1. Moraga Llop FA. Los orígenes de la inmunización. Doscientos años de vacunas (1800-2000) en España. En, Campins M y Moraga F. Vacunas 2000. Prous Science. Barcelona 2000; pag. 3-15.
2. Salleras L. Historia de las vacunaciones preventivas. En, Salleras L. Vacunaciones preventivas, principios y aplicaciones, 2ª ed. Masson Barcelona 2003; 3-13.
3. Blanco Quirós A. Recuerdo histórico de las vacunas. En, Manual de Vacunas en Pediatría de la Asociación Española de Pediatría, 2ª ed. Madrid 2008; pag. 39-50.
4. Lain Entralgo P. Inmunoterapia e inmunología. En, Lain Entralgo. Historia de la Medicina. Salvat 1973; t. 6: 192-201.
5. Morgan AJ, Parker S. Translational mini-review series on vaccines: The Edward Jenner museum and the history of vaccination. Clin Exp Immunol 2007; 147: 389-394.
6. Campos Marín R. La vacunación antivariólica en Madrid en el último tercio del S. XIX. Entre el especialismo médico y el mercantilismo. Medicina e Historia 2001; 4:1-15.
7. Balaguer E, Ballester R. La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna. Monografías de la AEP 2003; nº 2.
8. Rigau-Perez JG. La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna de la Viruela: Monarquía y modernidad en 1803. An Pediatr (Barc.) 2003; 58 (supl 4):1-4.
9. Abellán JL. El estado de la ciencia española en el S. XVIII. Las grandes expediciones científicas. En, Historia Crítica del Pensamiento Español. Círculo de Lectores 1993; t.4: 411-425.
10. Blanco A, Cambronero R. Adyuvantes vacunales. En Asociación Española de Pediatría, Manual de vacunas en Pediatría. 4ª ed. 2008: pag 65-73.
11. Blanco Quirós A. Clasificación de las vacunas. En, Manual de Vacunas en Pediatría de la Asociación Española de Pediatría, 2ª ed. Madrid 2008; pag. 84-89. (ISBN 978-84-936109-3-7).
12. González Hachero J, Pérez Quintero JA. Clasificación de las vacunas. En, J Arístegui. Vacunaciones en el niño. Ciclo Editorial. Bilbao 2004; 46-58.
13. Salleras L. Concepto, clasificación y características generales de las vacunas. En, L Salleras, Vacunas preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª ed. Masson 2003: 17-37.
14. Garcon N, Goldman M. Pasado, presente y futuro de las vacunas. Investigación y Ciencia 2010; 399:58-65.
15. Langridge WHR. Vacunas comestibles. Investigación y Ciencia 2000; 290: 57-63.
16. Kwissa M, Kasturi SP, Pulendran B. The science of adjuvants. Expert Rev Vaccines 2007; 6:673-684.
17. Blanco Quirós A. Nuevos adyuvantes vacunales. En, Vacunas 2009, ed. M Campins, F Moraga. 2009:151-162.
18. Guy B. The perfect mix: recent progress in adjuvant research. Nature Rev Microbiol 2007; 5:505-517.
19. Fraser CK, Diener KR, Brown MP, Hayball JD. Improving vaccines by incorporating immunological coadjuvants. Expert Rev Vaccines 2007; 6:559-578.

20. Pashine A, Valiante NM, Ulmer JB. Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants. *Nat Med.* 2005; 11 (Supl 4):S63-68.
21. Seya T, Akazawa T, Tsujita T, Matsumoto M. Role of Toll-like receptors in adjuvant-augmented immune therapies. *eCAM* 2006; 3:31-38.
22. Blanco Quirós A. Bases de la respuesta inmunitaria. En, *Manual de Vacunas en Pediatría de la Asociación Española de Pediatría*, 2ª ed. Madrid 2008; pag. 52-64.
23. Tuells J, Arístegui. Vacunaciones en la Ley General de Salud Pública: Los 21 calendarios vacunales, suma y sigue. *Med Clin (Barc)* 2012; 139:13-15.
24. Arístegui J, Moreno D por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. El calendario de vacunación común de mínimos para España: posicionamiento del CAV-AEP. *An Pediatr (Barc)* 2014; 80:1-5.
25. Moreno-Pérez D, Alvarez García FJ, Arístegui Fernández J, por el Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2014. *An Pediatr (Barc.)* 2014; 80:55.e1-55.e37.
26. Bernalda E, Giménez F, Baca M, de Juan F, Díez Domingo J, Garcés M. Criterios de inclusión de vacunas en el calendario de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68:58-62.
27. Blanco Quirós A. Problemas actuales de las vacunas infantiles. *Bol Pediatr* 2003; 43: 154-156.
28. Plotkin SA. Six revolutions in vaccinology. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1-9.
29. Rappuoli R, Black S, Lambert S. Vaccine Discovery and translation of new vaccine technology. *Lancet* 2011; 378:360-368.
30. Moxon ER, Siegrist C-A. The next decade of vaccines: societal and scientific challenges. *Lancet* 2011; 378:348-359.
31. Levine OS, Bloom DE, Cherian T, de Quadros C, Sow S, Wecker J. The future of immunisation policy, implementation and Financing. *Lancet* 2011; 378:439-448.
32. Lee GM, Lorick SA, Pfoh E, Kleinman K, Fishbein D. Adolescent immunizations: Missed opportunities for prevention. *Pediatrics* 2008; 122:711-717.
33. Fishbein DB, Broder KR, Markowitz L, Messonnier N. New, and some not-so-new, vaccines for adolescents and diseases they prevent. *Pediatrics* 2008; 121 (supl1):s5-s14
34. Gust DA, Darling N, Kennedy A, Schwartz B. Parents with doubts about vaccines: Which vaccines and reasons why. *Pediatrics* 2008; 122:718-725.
35. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr* 2013; 163:561-567.
36. Riaño Galán I, Martínez González C, Sánchez Jacob M y Comité de Bioética de la AEP. Recomendaciones para la toma de decisiones ante la negativa de los padres a la vacunación de sus hijos: Análisis ético. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79:50.e1-50.e5.
37. Larson HJ, Cooper LZ, Eskola J, Katz S, Ratzan S. New decade of vaccines. Addressing the vaccine confidence gap. *Lancet* 2011; 378:526-535.
38. Vaqué J. La importancia de la inmunidad colectiva. *Vacunas* 2002; 3 (supl.2): 19-25