

Causas más frecuentes de fallas en las inmunizaciones

*Eduardo Gempeler Lleras**

Frecuentemente se pueden escuchar comentarios como "a un paciente mió se le presentó un sarampión a pesar de haberlo vacunado"... o "la vacuna X no sirve, pues he tenido 2 casos de enfermedad a pesar de haberle aplicado personalmente las vacunas" . Muchas veces uno se rutinisa en el manejo de las vacunas, y comete fallas, ya sea en su aplicación o en su correcta dosificación o indicación, y las fallas no se deben a mala calidad de las vacunas. En virtud de la brevedad del espacio disponible, me limitaré a hacer un breve listado de las causas más frecuentes de fallas en las inmunizaciones.

Edad de aplicación. Durante los primeros meses de la vida, los anticuerpos maternos, transmitidos pasivamente al niño por la placenta, pueden interferir especialmente con vacunas virales vivas, atenuadas V.g. Sarampión, paperas, Rubéola. Al vacunar antes de los 15 meses de edad, revacunar un año después. Antes del 6 mes de vida, la respuesta a las vacunas bacterianas es pobre, por falta de madurez de sistema inmune. La respuesta a los toxoides es excelente desde el 2 mes de vida. Después de los 50 años de edad, disminuye notablemente la respuesta a las vacunaciones, por ejemplo a la vacuna de HB, HiB, Influenza, Neumococo.

Sitio de aplicación. Es conocida la menor respuesta a algunas vacunas, como la de HB a la aplicación intraglútea. Actualmente la OMS recomienda utilizar para las inmunizaciones, el músculo deltoides. En niños pequeños, utilizar la cara anterolateral del muslo, (Cuadríceps crural).

Técnica de administración y agujas hipodérmicas. Según la edad y el peso, varía el espesor de la grasa subcutánea.

Es importante, en la aplicación IM, utilizar suficientemente largas para garantizar la aplicación en el músculo. El calibre de la aguja debe ser el menor posible, para disminuir el dolor de aplicación. Ejemplo: Vía I.M.: Bebés: cal 25 Long. 5/8"; Niños 20-22 Long. 1-1, 25"; Adultos: Cal 20-22, Long. 1,5" - Vía S.C. o I.D.: Cal. 25 Long. 5/8 - 3/4".

Cada vacuna tiene una vía de administración óptima. Tener precaución, al utilizar alcohol para limpiar, dejar secar, pues la aguja puede arrastrar alcohol que puede inactivar a las vacunas vivas.

Intervalos de aplicación. Seguir las indicaciones dadas por el fabricante de cada vacuna. No disminuir los intervalos recomendados. Algunas vacunas permiten alargar los intervalos. Si se interrumpe el esquema de vacunación, no es necesario repetir todo el esquema.

Dosificación. Seguir las indicaciones las indicaciones dadas por el fabricante de cada vacuna. No es recomendable: a) Fraccionar las dosis, b) Emplear dosis menores, c) Emplear dosis mayores, d) Cambiar a dosis mínimas por vía intradérmica.

Cadena de frío. Aunque existen ciertos márgenes de tolerancia con algunas vacunas, debe procurarse eí mantener una estricta vigilancia de la conservación a las temperaturas recomendadas . cada laboratorio tiene sus propias tablas de márgenes de tolerancia térmica. No congelar sueros ni vacunas exceptuando aquellas en que esto se indica

*Médico Internista. Profesor Titular, Universidad Javeriana. Santa Fe de Bogotá, Colombia.

expresamente. **Intervalos entre sueros y vacunas:** las vacunas pueden inactivar vacunas virales vivas. Después de un Ig., observar un intervalo de 3 meses antes de aplicar una vacuna viral viva. Después de una vacuna viral viva, esperar 1 mes antes de aplicar una Ig. Se exceptúan la Vacuna de Fiebre Amarilla, y la de Polio Oral. Con las vacunas inactivadas y los toxoides no es necesario observar ningún intervalo.

Inmunocompetencia. Antes de aplicar una vacuna, debe evaluarse el grado de inmunocompetencia del paciente. Brevemente: Las Vacunas vivas (Virales o Bacterianas) se contraindican en todo paciente con inmunoincompetencia severa. (En estos pacientes, tener inclusive precaución con los contactos con la OPV). En pacientes parcialmente inmunocomprometidos, como en pacientes esplenectomizados, con falla renal, diabetes melítus,

cirrosis alcohólica, pacientes ancianos, etc. se debe evaluar la respuesta a las vacunaciones, y revacunar periódicamente, ya que el inmunocompromiso determina un pobre respuesta a las inmunizaciones. En pacientes con infecciones por VIH asintomáticos, se requiere evaluación previa a la aplicación de cualquier vacuna viva. Los VIH sintomáticos muy posiblemente no responden a ninguna vacuna en forma efectiva, y requieren protección pasiva con Igs.

Estado nutricional. La capacidad de respuesta del Sistema Inmune es directamente proporcional al estado nutricional, a tal punto que grados severos de desnutrición pueden generar estados graves de inmunodeficiencia. Al vacunar pacientes desnutridos, se recomienda revacunar después de corregir la desnutrición.

Uso de inmunoglobulinas I.M. e inmunomodulación por medio de inmunoglobulinas intravenosas

*Eduardo Gempeler Lleras**

A. Seguridad de los derivados plasmáticos comerciales.

El advenimiento de las epidemias de Hepatitis B y SIDA trajo consigo el temor (inicialmente bien fundamentado) de transmitir estas infecciones con los derivados plasmáticos. Los avances tecnológicos permitieron desarrollar métodos de purificación de los derivados tipo inmunoglobulinas y establecer procedimientos de triaje y selección de donadores que garantizaran la seguridad en el uso de este tipo de derivados. La OMS reglamentó los requisitos necesarios para poder comercializar las inmunoglobulinas y la albúmina humana de mane-

ra razonablemente segura. Actualmente todo derivado plasmático debe seguir todo un proceso analítico con tests de tercera generación precedido de una selección estricta de los donadores de plasma. Por ejemplo, en el Instituto Berna, se sigue un largo, costoso y complicado proceso de selección de donadores, y de purificación del producto terminado, que incluye precalentamiento del plasma con un pH 7, tests de tercera generación en los pre-pools y pools de plasma, además del método de fraccionamiento plasmático de Cohn-Oncley "4 step", que garantizan la absoluta seguridad de los productos finales, en cuanto a la posibilidad de

transmisión de una infección viral, especialmente Hepatitis B, Hepatitis C y VIH.

B. Inmunoglobulinas intramusculares.

1. Inmunoglobulinas "standard" o Polivalentes, de uso I.M.:

Contienen 16% de Gammaglobulina=16 mg de Ig. con una amplia gama de anticuerpos virales y bacterianos, cuya concentración depende los dadores de cada pool plasmático. Las indicaciones tradicionales para prevenir el Tétanos, Difteria, Sarampión (uso preventivo post-exposición y terapéutico para mitigación), Rubéola, hepatitis virales A y B, Parotiditis y Varicela, se han ampliado con la demostración clínica de su efectividad en infecciones recurrentes, por ejemplo infecciones urinarias. Últimamente se ha venido publicando efectividad por vía oral, en infecciones por Rotavirus en infantes. La utilización sustitutiva en casos de inmunodeficiencias ha sido aplicada actualmente para las inmunoglobulinas de uso IV, debido a los grandes volúmenes que hacen impráctica la vía IM, sin embargo deficiencias inmunes sub-clínicas, pequeños volúmenes de Ig. íM en forma periódica han dado buenos resultados.

2.1 inmunoglobulinas específicas: Son inmunoglobulinas tomadas de dadores altamente inmunizados para determinada infección, como por ejemplo 1 -las inmunoglobulinas antitoxicas: Tétanos (Antitoxina tetánica humana), Difteria (Antitoxina diftérica humana) 2 -Igs. Específicas como Anti-Rubeólica, Anti-Sarampionosa, Anti-Citomegalovirus, AntiHerpes virus, Anti-Hepatitis B, Anti-Hepatitis A, Anti-Rábica, Anti-Vaccinia, y Anti-RhoD.

C. Inmunomodulación por medio de inmunoglobulinas intravenosas

Durante la segunda Guerra Mundial, los altos requerimientos de albúmina humana para el tratamiento de grandes quemados, y resucitación en

los heridos de guerra, llevo el desarrollo de métodos de fraccionamiento plasmático que permitieran la obtención de grandes cantidades de albúmina. Edwin Cohn, en Boston, USA, y su equipo de investigadores desarrollaron el método de fraccionamiento hoy llamado "4 Step" de Cohn Oncley. Del proceso de fraccionamiento del plasma se obtienen 3 tipos de derivados: Factores de coagulación, Albúmina y Gammaglobulina. Al intentar aplicar estas Inmunoglobulinas por vía intravenosa, se presentaron severas reacciones anafilácticas, atribuidas inicialmente a la fracción Fe de la molécula de Inmunoglobulina, por su capacidad de activar el complemento. Se desarrollaron técnicas especiales para separar la fracción Fe, como sulfitolisis y acción de enzimas como Pepsina. La fracción V aislada conserva las propiedades de portadora de anticuerpo, pero elimina la acción opsonofagocitaria de la Ig. importante en el manejo de infecciones severas, (a pesar de poderse inyectar por vía Í.V.) ya que para lograr una adecuada opsonofagocitosis se requiere la integridad de las estructuras de fijación de Fe y C3b, pues los heterodímeros Fc-C3b son los opsonizadores más potentes para los fagocitosis. Esto llevó en 1980 al desarrollo de métodos para evitar la formación de agregados moleculares, reales causantes de las reacciones anafilácticas, obteniéndose la primera Inmunoglobulina segura para la aplicación intravenosa, la Gammaglobulina SRC de pH 4 (SRC= Swiss Red Cross). Desde entonces, se preconiza la utilización únicamente de "Inmunoglobulinas IV intactas", que además de no causar reacciones anafilácticas, conservan su actividad opsonofagocitaria.

La disponibilidad de estas Inmunoglobulinas I.V., permitió el uso de grandes dosis, lo cual llevó al descubrimiento de las acciones inmunomoduladoras de las Igs. Humanas IV. (HIVIG).

En 1980, Imbach & cois. Observaron un dramático aumento de las plaquetas en pacientes con Púrpura Trombocitopenica Idiopática al administrar cantidades de Ig. correspondientes a las masa total

circulante de Ig. Esto abrió un inmenso panorama para evolucionar el concepto de inmunomodulación del Sistema Fagocítico por medio de Igs.

En 1984, Sultán & cois, observaron éxito en el tratamiento de pacientes con anticuerpos anti-Factor VIH, lo cual abrió el concepto de la supresión anti-idiotípica de la reacción inmune mediante HIVIG.

Estos hallazgos permitieron cambiar el panorama de las indicaciones de las Igs. de ser únicamente supletorias en los estados de hipogammaglobulinemia, y actuar como protectores contra toxinas, infecciones virales y bacterianas, a ser empleadas como inmunomoduladoras en los procesos autoinmunes y en las enfermedades inflamatorias crónicas.

Posibles mecanismos de la acción Inmunomoduladora:

Bases: In vivo, las endotoxinas Bacterianas de las bacterias Gram (-) estimulan a los fagocitos mononucleares, transforman estos en fagocitos, con la consecuente liberación de citoquinas proinflamatorias, como Interleukina-1, TNF, e IL-6. Estas citoquinas, además de sus acciones promotoras de inflamación, activan el eje hipotálamo-hipofisiario, aumentando la producción y liberación de ACTH con lo cual aumenta la liberación y actividad de los glucocorticoides del cortex suprarrenal.

Este tipo de respuesta al Stress, junto con otros mecanismos, como interacciones paracrinas entre macrófagos y elementos linfoplasmacelulares pueden llevar a una supresión de la actividad inmunitaria específica. En las enfermedades autoinmunes, se observa una oligoclonalidad, debida al efecto de una evolución del cortisol bioactivo. Esta oligoclonalidad favorece las enfermedades autoinmunes.

Un incremento mayor de cortisol libre, puede llevar a una supresión de las respuestas inmunitarias con estados de verdadera indefinición. Gelfand &

Mazer demostraron que la acción terapéutica de las IVIG, frenadora de la liberación, e inhibición de mediadores inflamatorios, lleva a un efecto ahorrador de cortisol, con mejoramiento de la acción opsonofagocitaria especialmente de los neutrófilos, como fue demostrado por Iwata & cois. (Sankyo-Kioto), y Dominioni & cois, demostraron una acción salvavida en pacientes sépticos con Ca. de colon, preoperatoriamente y postoperatoriamente.

El conjunto de acciones de las IVIG en las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, se pueden resumir diciendo que las IVIG provocan una regulación hacia arriba de la liberación de un antagonista de los receptores de monoquinas, con restitución de funciones inmunitarias específicas. A corto plazo, las IVIG actúan en las Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas Inflamatorias, por mecanismos dependientes de Fe y de la región V de las Igs., como:

- A) Dependientes de la región Fe:** Bloqueo transitorio de receptores Fe y en los fagocitos; Modulación de la síntesis y liberación de interleukinas y mediadores de la inflamación por los macrófagos; Inhibición de la fijación de los componentes del complemento a los blancos de activación de mismo; Cambios en la estructura y solubilidad de los complejos inmunes. **B) Dependientes de la región V:** Neutralización / remoción de toxinas, gérmenes patógenos o antígenos involucrados en la patogenia; Neutralización de la actividad de autoanticuerpos a través de interacciones idiotípicas entre los anticuerpos del paciente y los anticuerpos complementarios de la IVIG. A largo plazo, la modulación de la autoinmunidad dependiente de la Región V se produce por selección de los repertorios inmunitarios a través de la activación o regulación hacia abajo de los clones de células B y/o T IVIG - Reactivos. (Rewaidy E. y Morell A. 1993)

Estos mecanismos de inmunomodulación se han aprovechado en terapéutica para el tratamiento exitoso de numerosas enfermedades autoinmunes y Sistémicas Inflamatorias, como: Púrpura Trombocitopénica Idiopática.

Eritroblastosis Autoinmune, Miastenia Gravis, Poli neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide Juvenil, Diabetes Juvenil, Esclerosis Múlti-

ple, etc.

Bibliografía: Contenida en :Inmunomodulación Mediante Inmunoglobulinas Intravenosas" de Rewaldy E. Y Morell A. Y "Regulación de la autorreactividad dependiente de la región variable mediante Inmunoglobulina Intravenosa" de Ruiz de Souza V., Kazaqtchine M.D. y S.V. Kaveri. The Partenón Publishing Group 1993.

Perspectiva de las inmunizaciones para el nuevo milenio

*Eduardo Gempeler Lleras**

Desde 1798, cuando Edward Jermer comprobó que la inoculación de vaccinia protegía contra la viruela, ha habido un continuo progreso en la historia de las inmunizaciones.

Los trabajos pioneros de Louis Pasteur, Emil Von Behring, Almuth Edward Wright, del siglo 19, y Gastón Ramón ya en 1923, entre muchos otros, abrieron los caminos para los enormes avances tecnológicos del siglo 20 que nos han dotado de potentes armas preventivas, como las vacunas del Tétanos, Difteria, Pertussis, MMR, Vacunas contra la Hepatitis A y B, vacuna Hib, Vacunas contra la influenza, etc.

Vale la pena resaltar algunas de las tecnologías y sus productos, desarrollados a finales del siglo 20, que nos muestran inmensas perspectivas para el siglo 21:

1- Vacunas basadas en Tecnología Genética:

Fiebre Tifoidea: La vacuna parenteral, puede ser reemplazada por la Vacuna Viva, Oral, basada en la utilización de la Cepa gal-mutante Ty21a de

Salmonella Typhi, carente de la enzima uridilgalactosa-epimerasa, con sólo 3 dosis orales, en días alternos, se obtiene inmunidad hasta de 3 a 5 años, con una efectividad del 78%. Cólera: La obtención de la Vacuna CVD103-HGr, marca un hito en la lucha contra esta enfermedad endemo-epidémica, pues es la primera vacuna viva, oral, contra el cólera, de dosis única, muy bien tolerada y con excelente efectividad, 100% de protección contra diarreas fuertes, y 83% ante cualquier diarrea, (100% para Inaba, 83% para otros serotipos, con promedio de 86%) y duración de la protección, por lo menos 6 meses, probablemente años.

2- Vacunas basadas en técnicas de recombinación de DNA:

Vacuna contra la hepatitis B: Obtenida por recombinación genética del gen que expresa la producción del Antígeno de Superficie del VHB, en una levadura, permite la obtención de grandes volúmenes de vacuna, a precio razonable, y sin intervención del plasma humano.

3- Vacunas con Viroasomas como adyuvante:

Virosomas: Liposomas obtenidos di virus de la influenza, con Hemaglutininas y Neuraminidasas de! Virus de la influenza, que muestren gran avidez y reconocimiento por los macrófagos. Permiten adhesión de antígenos en su superficie. No actúan por mecanismos inflamatorios, ni inhiben Ja inmunidad celular como el aluminio. Hasta el momento se han desarrollado las siguientes vacunas, basadas en la utilización de Virosomas como adyuvantes:

Vacuna virosómica contra la hepatitis A: Primera Vacuna Virosómica en el mundo. Comercializada desde 1994, con efectividad cercana al 100%, con dosis de inmunización primaria única, y aparición de anticuerpos protectores desde los 12 a 14 días. Después de una dosis de reactivación al año, confiere inmunidad de por lo menos 10 años, probablemente por toda la vida. Por su adyuvante Viro-sómico, confiere tanto inmunidad como humoral.

Vacuna Virosómica contra la influenza: Contiene Antígenos de HA y NA altamente purificados, con presentación natural de los antígenos y prácticamente sin proteínas contaminantes. La tolerancia y efectividad es notoriamente superior a las vacunas de virus enteros, split virus y de subunidades.

Se está iniciando el lanzamiento de una vacuna virosómica de influenza para aplicación en spray nasal que es una verdadera revolución en el manejo de vacunas, y facilitará las vacunaciones masivas.

4- Una mirada hacia el futuro: Además de los resultados positivos esperados para un próximo futuro con las vacunas de RNA y DNA, anticuerpos monoclonales (Ya usados con fines diagnósticos), vacunas de péptidos sintéticos (Vgr. Malaria) Anticuerpos antiidiotípos, etc. se ven resultados prácticos en un cercano futuro con la evolución prevista de las vacunas virosómicas: Siguiendo lo expuesto en la "Plataforma de Malta" de abril 99', podemos esperar el disponer de una Vacuna Virosómica Terapéutica contra Hepatitis B, con posibilidad de tratar a los portadores; aumenta la posibilidad de obtener nuevas vacunas contra el VIH, más efectivas por su acción sobre la inmunidad celular; y se trabaja sobre vacunas virosómicas polivalentes con mezcla de antígenos como toxoide tetánico, toxoide diftérico, Hpatitis A, Hepatitis B, Influenza AB, Hib, etc. Nos acercamos pues a las "Panvacunas".