

Introducción

Autora: M^a Ángeles Sesmero Lillo.

Cargo: Pediatra.

La búsqueda de remedios para prevenir las enfermedades



infecciosas ha sido un objetivo de los médicos desde tiempos remotos.

Consideramos que las vacunas son sustancias generalmente fabricadas a partir de micro-organismos patógenos para el hombre que, al ser administradas, producen defensas frente a la enfermedad que se quiere prevenir.

En los dos últimos siglos se han producido avances impresionantes en el desarrollo de las vacunas: en el siglo XVIII se inventó la primera vacuna contra la viruela tras observar una enfermedad que padecían las vacas; en el siglo XXI, los ordenadores pueden fabricar vacunas. Entre la vaca y el ordenador encontramos un largo camino recorrido por investigadores geniales que han sentado las bases de la Vacunología actual.

En adelante, describiremos los **principales hitos en la Historia de la Vacunación**, adentrándonos en cada época y conociendo a los personajes más relevantes, que han hecho posible uno de los logros más importantes de la Medicina: disminuir y, potencialmente, erradicar muchas de las enfermedades infecciosas que producían gran mortalidad a nuestros antepasados.

¿Qué esperamos en el siglo XXI?

Las líneas de investigación en este siglo recién inaugurado se centran en un nuevo concepto: **las vacunas terapéuticas**. Uno de los principales retos es desarrollar una vacuna eficaz contra el SIDA, la epidemia más grave a la que nos enfrentamos en las últimas tres décadas.

Además, se están investigando vacunas frente a enfermedades tan dispares como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y la caries dental.

El progreso más novedoso de los últimos años es la concepción de la llamada "vacunología reversa". Clásicamente, para la elaboración de una vacuna, se procede al cultivo del microorganismo en el laboratorio y se estudian los componentes que pueden actuar con función defensiva. Es un proceso lento, que habitualmente puede tardar décadas en aportar resultados positivos. Además, el hecho de demostrar buena eficacia en el laboratorio (in vitro) no asegura buenos resultados dentro del organismo (in vivo).

¿Podemos imaginarnos un ordenador fabricando vacunas? En la vacunología reversa, las vacunas se elaboran en un ordenador, sin mascarillas, pipetas, ni tubos de ensayo. El conocimiento de la secuencia genética permite explorar mayor número de sustancias defensivas del microorganismo, sin necesidad de recurrir al cultivo.

El ordenador, teóricamente, puede explorar todas las sustancias que afectan a la inmunidad, expresadas in vitro o in vivo. Es decir, tras el estudio del genoma, el ordenador

diseña todas las posibilidades de vacunas, que posteriormente deberán ser trasladadas a modelos animales, previos al desarrollo de vacunas para uso humano.

En la Tabla 1 se resumen los hitos más importantes en la Historia de la vacunación.

1796	Jenner inventa la primera vacuna contra la viruela
1885	Pasteur procede a la vacunación contra la rabia
1909	Se desarrollan las vacunas contra tétanos, difteria y tuberculosis
1954	Salk elabora una vacuna contra la poliomielitis
1970-1980	Desarrollo de vacunas frente a varicela, meningococo, neumococo y haemophilus influenzae B
1979	La Organización Mundial de la Salud declara erradicada la viruela
Finales S XX	Impulso de la Ingeniería genética y de la Vacunología reversa

Tabla1: Hitos más destacados en la Historia de la vacunación.

Los proyectos en vías de investigación son ambiciosos pero factibles con el paso de los años. Siempre contaremos con la tenacidad del científico para aportar nuevos descubrimientos, la vocación del clínico para prevenir y curar las enfermedades, y la ilusión de los padres por ofrecer a sus hijos un mundo mejor.

¿Qué son los movimientos anti-vacunas?

Desde el inicio de la vacunación, han existido grupos o movimientos, más o menos organizados, en contra de esta práctica. Veamos un ejemplo muy llamativo acaecido en Boston hace justamente un siglo.

En mayo de 1901 se declaró una epidemia de viruela en Boston. En dos años hubo 1.596 casos de esta enfermedad, de los cuales 270 murieron. Para hacer frente a la epidemia se comenzó un programa especial de vacunación. Se facilitaron establecimientos para la vacunación y se procedió a jornadas de vacunación en los trabajos y en los hogares. Los que se negaban a recibir la vacunación tenían que pagar una multa de cinco dólares o permanecer quince días en la cárcel.

De este modo, a finales de 1901, se habían vacunado más de 400.000 personas. Incluso se crearon las llamadas “brigadas víricas” para vacunar a las personas de bajos recursos socioeconómicos. Un reportero acompañó a una de estas brigadas y denunció el mal trato que recibían los vagabundos al ser forzados a recibir la vacunación. Los contrarios a la vacunación alegaron que en muchas ocasiones se estaba actuando con poder autocrático, sin velar por los derechos civiles de las personas.

En 1902, los grupos antivacunas, propusieron la revocación de la ley de vacunación obligatoria; tres años después la Corte Suprema falló a favor del Estado, argumentando que aunque el Estado no puede aprobar leyes que exijan la vacunación para proteger al individuo, sí puede hacerlo para proteger la salud pública frente a una enfermedad peligrosa.

En este clima de oposición a la vacunación, el Presidente del Consejo de Salud propuso un controvertido reto: “Si hay uno de

los adultos líderes de los grupos antivacunas que quiera mostrar su sinceridad en la creencia que profesa, yo haré posible que pueda demostrar su convencimiento por medio de la exposición a difteria, sin vacunarse previamente”.

El Dr. Immanuel Pfeiffer respondió a tal oferta y acudió al hospital, donde se puso en contacto con más de 100 pacientes afectados de viruela. Dos semanas después se confirmó que se encontraba críticamente enfermo en su casa. La prensa publicó: “Pfeiffer tiene viruela. Los antivacunas no pueden vivir”.

A partir de 1903 sólo se produjeron casos aislados de viruela en Boston. En 1932 se declaró el último caso de viruela en esta región. Sin embargo, a pesar de la eficacia de la vacunación, el “caso Pfeiffer” sembró muchas dudas sobre los métodos utilizados. En muchos foros, el reto del Presidente del Consejo de Salud fue calificado como contrario a uno de los principios más importantes de la ética médica que es el de no causar daño.

¿Qué ha sucedido cuando se suspende la vacunación?

Hoy en día existen sobradas razones para reconocer que **la vacunación es la medida preventiva más eficaz de todos los tiempos.**

Exceptuando la potabilización de las aguas, no existe otro método con mayor impacto en la disminución de la mortalidad y en el crecimiento de la población.

Sin embargo, corremos el riesgo de sufrir el olvido histórico

de las plagas y epidemias que asolaban nuestras tierras hace pocos años. Una vez olvidado o desconocido el peligro de enfermedades consideradas erradicadas (viruela) o lejanas (poliomielitis, difteria...) existen movimientos que rechazan la vacunación por falta de aceptación de sus efectos secundarios.

Así sucedió en Japón en 1975 con la vacuna de la tos ferina. El rechazo de la población a los efectos adversos de esta vacuna de células enteras hizo que el Ministro de Salud suspendiera su aplicación.

El resultado de tal medida no se hizo esperar: en 1973 se declararon 361 casos de tos ferina en Japón; seis años después la cifra ascendió a 135.105 casos. A partir de este suceso, los japoneses desarrollaron una vacuna acelular con menos efectos secundarios y con resultados muy favorables en cuanto a su eficacia.

Del mismo modo, el descenso de la cobertura vacunal, en los últimos años, en algunos países de la antigua Unión Soviética, ha conducido a la reaparición de casos de difteria en Bielorrusia, Ucrania y otras naciones. En 1994 se contabilizaron en esas regiones 50.000 enfermos y 2000 muertes por difteria.

Estos hechos ilustran la necesidad de no bajar la guardia ante las enfermedades llamadas inmuno-prevenibles. La ausencia de vacunación haría emerger enfermedades que actualmente están en vías de eliminación.

¿Qué son las vacunas de

polisacáridos y las vacunas conjugadas?

Durante las décadas de 1970 y 1980 se introdujeron las **vacunas formuladas con proteínas purificadas o polisacáridos capsulares**.

Fueron llamadas vacunas de subunidades porque ya no aportarían células o microorganismos completos, sino una pequeña parte de los mismos, suficiente para crear respuesta defensiva frente a la enfermedad. Entre estas vacunas destacan la vacuna meningocócica, la vacuna neumocócica y la primera generación de vacunas frente al haemophilus influenzae tipo B.

Posteriormente, Avery y Goebel demostraron que la inmunogenicidad del polisacárido podría aumentarse con la unión de una proteína transportadora. Con este descubrimiento entramos en la era de las vacunas conjugadas.

La primera vacuna conjugada comercializada fue la vacuna contra el haemophilus influenzae tipo B. Su mayor aportación frente a la vacuna de polisacáridos fue la de lograr mayor eficacia y la posibilidad de ser aplicada a niños más pequeños, que son los que tiene mayor riesgo de contraer sepsis y meningitis por este agente bacteriano.

La primera vacuna frente a la hepatitis B fue obtenida a partir de plasma de portadores de la enfermedad. El momento de su aprobación coincidió con la irrupción del SIDA, por lo cual todos los productos derivados de plasma humano pasaron a ser considerados potencialmente peligrosos.

Estos acontecimientos impulsaron el uso de la ingeniería genética para formular la primera vacuna DNA recombinante frente a la hepatitis B, autorizada en 1986. Los estudios clínicos han demostrado que esta vacuna recombinante es tan

efectiva como la vacuna derivada del plasma humano y evita el paso de enfermedades transmitidas por vía sanguínea.

Además de la proliferación de vacunas en este periodo, uno de los avances más importantes del siglo XX fue el empleo de vacunas asociadas y el inicio de vacunaciones sistemáticas en la infancia, diferentes según los países.

¿Qué aportó el desarrollo del cultivo celular?

La edad de oro de la vacunación comenzó en 1949 a partir del impulso del cultivo celular. Hugh y Maitland consiguieron desarrollar vacunas en cultivo estéril de riñón y suero de pollo.

Posteriormente, siguiendo la técnica de Maitland, otros investigadores decidieron intentar cultivar virus en células humanas usando fibroblastos de piel y tejido muscular extraídos de neonatos fallecidos inmediatamente después del nacimiento.

Por este método se consiguió cultivar poliovirus tipo II en células humanas. La capacidad de desarrollar virus humanos fuera de un organismo vivo, de manera relativamente fácil y segura, condujo a una explosión de creatividad en Vacunología.

Después de la vacuna de la poliomielitis, y aplicando la misma técnica, se desarrollaron vacunas frente al sarampión, la parotiditis y la rubeola.

La vacuna contra la varicela se desarrolló en la década de los 70 en Japón por Takahashi y colaboradores. Tras amplios

estudios clínicos, se aprobó su uso en Japón y en varios países europeos.

Otra de las vacunas de microorganismos vivos introducidas en esta época fue la vacuna antitifoidea (salmonella Ty 21a). Se realizaron ensayos clínicos en Estados Unidos, Egipto y Chile. Aunque las tasas de protección eran muy erráticas, ofrecía como ventajas la escasez de efectos secundarios y su presentación oral.

Además de las vacunas de microorganismos vivos, se produjo un avance en el desarrollo de las vacunas inactivadas frente a la poliomielitis, la rabia, la encefalitis japonesa y la hepatitis A.

En 1954, Salk elaboró una vacuna contra la poliomielitis. El año previo a su comercialización se produjeron 55.000 casos de parálisis por poliomielitis en Estados Unidos; tres años más tarde sólo se contabilizaron 200 casos.

¿Cuándo se desarrollaron las vacunas frente al tétanos, la difteria y la tuberculosis?

El siguiente paso en el desarrollo de las vacunas fue la inactivación química de toxinas. Así se consiguieron los **primeros toxoides, tétanos y difteria.**

Para su preparación, no se parte de bacilos vivos o muertos, sino de sustancias tóxicas derivadas de los mismos. En 1909, la demostración de inmunidad de larga duración contra la

difteria en cerdos inmunizados con toxoide, empujó la investigación sobre su aplicación en el ser humano. La difteria constituía, junto con la viruela, una de las principales causas de mortalidad infantil. Tras la implantación de la vacunación contra la difteria se consiguió disminuir diez veces el número de fallecidos en una década.

La vacuna contra la tuberculosis, Bacille Calmette Guérin (BCG), fue desarrollada en 1909. Calmette distribuyó gratuitamente la vacuna a médicos y comadronas, y se vacunó a 1.317 lactantes, de los cuales 586 habían tenido contacto con la Tuberculosis.

El resultado fue prometedor: sólo diez de estos niños murieron. Sin embargo, posteriormente se cuestionó su validez debido a la posibilidad de que las bacterias debilitadas podrían cobrar virulencia una vez inoculadas en el organismo. Desde sus comienzos hasta la actualidad, el uso de esta vacuna ha sido muy controvertido en todo el mundo.

Otras vacunas desarrolladas en este periodo fueron: la vacuna contra la fiebre amarilla (1935), la vacuna contra el virus influenza A (1936) y la vacuna contra la rickettsia (1938).

¿Cómo influyeron las guerras en la historia de la vacunación?

A finales del siglo XIX los detractores de la vacunación comenzaron a organizarse. En 1899, al comienzo de la guerra contra los Bóer, Wright esperaba poder ofrecer vacunación en

masa a las tropas británicas, pero sólo consiguió vacunar a 14.000 voluntarios.

A tal punto llegó la oposición a la vacunación contra el tifus que las vacunas fueron arrojadas por la borda en su transporte a Southampton. Los resultados fueron desastrosos: **hubo más de 58.000 casos de tifus y 9.000 muertes en al Armada Británica.**

Paralelamente, la comunidad científica libraba una pequeña batalla en el Diario Médico Británico en torno a los beneficios de la vacunación. Cuando comenzó la primera Guerra Mundial, la vacunación se instauró en la Armada Británica aunque no de manera obligatoria.

En la Primera Guerra Mundial se puso en práctica un ensayo masivo para erradicar de forma efectiva el tétanos. Por orden del alto mando del ejército alemán se suministró una inyección de suero antitetánico a cada herido en el campo de batalla. Aunque se trataba de una inmunización de tipo pasivo y de corta duración, se consiguió disminuir espectacularmente el número de casos de tétanos: aproximadamente diez veces menos frecuencia de la esperada tras instaurar esta medida preventiva.

¿Qué sucedió a finales del siglo XIX?

A finales del siglo XIX nos encontramos con un periodo altamente creativo en el desarrollo de vacunas de microorganismos muertos frente al tifus, a la cólera y a la peste.

Las bases de la teoría de la inmunidad fueron sentadas por Erlich, firme impulsor del tratamiento de las enfermedades microbianas, que recibió el Premio Nobel en 1908.

¿Quién destacó en España en Bacteriología?

En esta época en España destaca la hazaña de **Jaime Ferrán y Clúa** (1852-1929), uno de los pioneros de la Bacteriología española.

Ferrán, aplicando el descubrimiento del vibrión colérico por Koch, sistematizó el procedimiento de la vacunación inoculando gérmenes atenuados por vía subcutánea.

En 1885 se declaró en España una epidemia de cólera en la región levantina y Ferrán puso en práctica su procedimiento y realizó cientos de vacunaciones anticoléricas en Valencia, y obtuvo resultados muy positivos.