

BREVE HISTORIA DE LAS VACUNAS

FRANCISCO JAVIER LEAL QUEVEDO

Esta es sin duda la página más exitosa de toda la Historia de la Medicina. La vacunación ha controlado nueve enfermedades mayores: viruela, difteria, tétanos, fiebre amarilla, pertusis, poliomielitis, sarampión, parotiditis y rubéola. De las cuales ha erradicado una, la viruela, y se encuentra en vías de erradicar otra, la poliomielitis. Se calcula que la vacunación evita dos millones de muertes infantiles cada año. Por ello se considera que la vacunación es la medida que más ha influido en la salud en Occidente, quizás con la única excepción de la disponibilidad de agua potable, superando aún en importancia a la introducción de los antibióticos.

La Variolización, procedimiento consistente en la inoculación subcutánea a partir del pus o de costras de lesiones, se realizaba en la China (vía nasal) y en la India (vía cutánea), varios cientos de años antes de la era cristiana. Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762), en 1721, luego de su estancia en Constantinopla, la introduce en Occidente. Luego de variolizar con éxito, en 1722, a dos princesas de sangre real, el método se extendió. Sin embargo, esta práctica tenía riesgos, entre el 2-3% de los variolizados morían a consecuencia del procedimiento. Sin embargo, para situarnos en su contexto histórico, la enfermedad natural tenía una tasa de letalidad del 20-30%. Y durante los Siglos XVII y XVIII causaban, en Londres, el 10% de todas las muertes. Luego de una gran popularidad inicial, el método fue casi abandonado por los peligros que comportaba.

Jenner (1749-1823) inicia la era de la vacunación. La diferencia fundamental consistía en utilizar virus procedente de la enfermedad de las vacas (un ortopoxvirus), en vez de virus procedente de linfa humana, como fuente de inóculo. Siendo estudiante de Medicina, Jenner había conocido a una joven que parecía inmune a la viruela, ella le explicó que no podría padecer la enfermedad porque ya había sufrido la enfermedad de las vacas. Viaja posteriormente a Londres, a estudiar varios años con John Hunter, un prominente cirujano del Hospital Saint George. Al terminar sus estudios, regresa y observa que la misma persona continúa inmune a la viruela, a pesar de haberse expuesto en repetidas ocasiones. En su clásico estudio conducido en mayo de 1796, inoculó a un joven de 18 años, James Phipps, a partir de las lesiones de los dedos de una ordeñadora, Sarah Neimes. El joven padeció una leve fiebre y desarrolló unas lesiones escasas. Seis semanas más tarde le inoculó virus de viruela y no desarrolló síntomas de la enfermedad.

Este nuevo procedimiento de adquirir inmunidad, aunque no estaba totalmente exento de molestias, tenía una morbi-mortalidad insignificante si se comparaba con la variolización.

Inicialmente se utilizaba el contenido de lesiones de las vacas, para seguir luego con las lesiones de los pacientes vacunados, se realizó así una cadena "brazo a brazo". De esta manera logra extenderse por Europa y posteriormente con la expedición de Balmes, de 1803 a 1806, llega a América.

Inicialmente Jenner creyó que la protección sería permanente, hacia 1810 reconoció que la inmunidad no duraba toda la vida, sin poder determinar las razones.

Debe anotarse que la decisión de Jenner tuvo un precedente importante. En 1774, en Yetsminster, Inglaterra, un cuidador de ganado, Benjamín Jesty, se inmunizó a sí mismo al contraer virus de ganado vacuno e inoculó a su esposa y a sus dos hijos para protegerlos de una epidemia de viruela. Su experimento fue exitoso y permanecieron inmunes por cerca de 15 años.

Este procedimiento abrió así esta importante página de la Historia de la Medicina. Paradójicamente, si la vacuna original estuviera disponible hoy, con seguridad no aprobaría las normas vigentes sobre control de calidad.

No fue fácil la lucha de Jenner para vencer las dudas de los académicos y del público. La Real Sociedad se rehusó a publicar su trabajo, pero él, convencido de la importancia de su hallazgo, lo publica por su cuenta, en un panfleto, en 1798. Luego continuó defendiendo su invención hasta el final de sus días, logrando vencer las resistencias y obteniendo reconocimiento internacional.

La otra figura cimera de la vacunación sería Louis Pasteur. Él había desarrollado, junto con Koch, la teoría del germen en la etiología de la enfermedad y se había convertido en el más grande inmunólogo experimental.

Centró sus esfuerzos en la utilización práctica del conocimiento sobre los microbios. desarrollando métodos (inicialmente por casualidad) para cambiar las propiedades de los microbios como la reducción de su capacidad para causar enfermedad, procedimiento conocido como atenuación. En honor a Jenner, él generalizó el uso del término vacunación para referirse a los procesos de inmunización con el fin de proteger de enfermedades infecciosas.

En 1877, desarrolla la vacuna de cólera en pollos. Una porción de gérmenes había sido guardada durante el verano, luego al inocularse a unos pollos no causó la muerte en ellos. Y cuando se les inyectó una dosis fresca y ordinariamente letal, los pollos sobrevivieron una vez más. Pasteur encontró la historia similar a la ordeñadora de Jenner. Podría sugerirse que la suerte estuvo a favor, pero otra vez puede aplicarse la frase que Fleming acuñaría posteriormente para justificar el mérito de su hallazgo fortuito de la penicilina, " la suerte ayuda... a las mentes preparadas".

En 1881 desarrolla otra vacuna para el ántrax de las ovejas. Realiza su famoso experimento, en mayo 5, en Pouilly-le-Fort. Inocula 24 ovejas, una cabra y seis vacas. Tras la reinoculación de antrax, el 21 de junio, todos los animales vacunados sobrevivieron. 21 de las 24 ovejas del grupo control fallecieron.

Sin embargo, aún faltaba el paso de vacunar humanos. En 1885, Pasteur introduce con éxito el método de atenuación en humanos con la vacuna antirrábica. Por primera vez, consigue un virus vacunal, vivo y atenuado mediante pases en animales de experimentación. Este método iba a imprimir un sello en todo el largo camino a recorrer. Con razón se ha dicho: "Jenner realizó un hallazgo genial, pero Pasteur halló un método genial".(René Valery Chardot).

Pasteur vacunó a Joseph Meister y Jean Baptiste Jupille, quienes habían sido mordidos por un perro rabioso, logrando protegerlos de dicha enfermedad fatal. Es cuestionable si Pasteur logró una demostración concluyente debido a que el número de personas mordidas por

perros rabiosos que desarrollan rabia es realmente pequeño. Pero ello sirvió para mostrar un camino y animar a otros a recorrerlo. La demostración concluyente la realizaría luego de la larga lista de pacientes protegidos de ese mortal flagelo.

En rigor científico, tanto la vacuna de Jenner como la de Pasteur utilizan gérmenes sometidos a atenuación, solamente que de diferentes maneras. Además Pasteur había introducido otro avance, aquí la dosis de inmunógeno podía establecerse con exactitud, no así en el método originario de inoculación.

Estos éxitos encienden el entusiasmo de los investigadores. En esta década surgen muchas vacunas, descendientes de la Pasteur. Y sucede un hallazgo tras otro.

Hacia 1886, Salmon y Theobald Smith de la Universidad de Harvard, demuestran que bacilos del cólera cultivados y muertos por calor podían proteger a palomas inoculadas, lo cual probaba que no era indispensable para producir inmunidad la interacción de un germen vivo con el huésped. Introducen el concepto de vacunas muertas.

En 1888, Roux y Yersin muestran que el filtrado de un cultivo de bacilos de difteria podía inducir una respuesta protectora pues inducía la formación de anticuerpos o antitoxinas que neutralizaban la acción de la toxina bacteriana.

En 1890 Von Behring, un cirujano del ejército prusiano, demuestra que el suero de animales inmunizados podía conferir inmunidad a los humanos. Paul Ehrlich llamó "inmunización pasiva" a esta administración de anticuerpos para diferenciarla de la "inmunización activa" ideada por Jenner y Pasteur. Von Behring y Kitasato describen las antitoxinas, por lo cual ganan el Premio Nobel en 1912.

Sin embargo, en medio de esta caravana de éxitos también hubo fracasos. Koch había sido el primero en demostrar que una enfermedad infecciosa estaba vinculada a un germen específico y en 1882 había descubierto el bacilo de la tuberculosis. En 1891 anunció que había descubierto la cura para esta enfermedad: la tuberculina. Pronto, tan elevadas esperanzas se desvanecieron.

Hacia 1927, A. Glennie, un investigador inglés, describe el fenómeno de la respuesta primaria y secundaria de anticuerpos, mostrando las diferencias en la respuesta a la toxina diftérica en sujetos no inmunes, comparado con los inmunes. Y se ingenia usar los toxoides precipitados con aluminio para hacer más lenta la absorción a partir del sitio de inoculación. Curiosamente, hasta la actualidad el aluminio continúa siendo el más común de los adyuvantes en vacunación humana. En la Tabla 1 se resumen algunos importantes jalones históricos en inmunización.

Al terminar el Siglo XIX había en aplicación dos vacunas virales: viruela y rabia y tres bacterianas muertas: fiebre tifoidea, cólera y peste. La herencia estaba consolidada, la mayoría de los conceptos de vacunología había sido introducida en ese siglo.

Entre 1906 y 1919, Calmette y Guérin atenúan la micobacteria de la tuberculosis bovina, por medio de 230 pases en papa glicerizada, dando origen a la BCG.

La primera guerra mundial hizo que se decidiera la vacunación masiva. Hacia 1931, E-W Goodpasture, introduce el cultivo en corioalantoides de huevo.

En 1949, Hugh y Maitland, inician los cultivos in vitro.

En 1954 Jonas Salk descubre la vacuna para la polio y lograría reducir la enfermedad a proporciones pequeñas. En rigor de verdad, la polio venía en descenso antes de la vacuna, hacia 1942 afectaba a cuarenta por cien, mil habitantes y había descendido a quince por cien mil en 1952. La vacuna vendría a disminuirla aún más.

JALONES HISTORICOS EN INMUNIZACIÓN	
Variolización	1721
Vacunación	1796
Rabia	1885
Difteria	1925
Toxoide Tetánico	1925
Pertussis	1925
BCG	1927
Cultivo Viral Embrión de Pollos	1931
Fiebre Amarilla	1937
Vacuna Influenza	1943
Cultivo de Tejidos	1949
Polio Inactivo	1954
Polio Vivo	1956
Sarampión	1960
Globulina Tétanos	1962
Rubéola	1966
Parotiditis	1967
Vacuna Hepatitis B	1975
Erradicación de la Viruela	1977
Primera Vacuna Recombinante (Hepatitis B) Vacuna HiB	1986
Polisacárido Conjugada	1988
Ultimo caso de Polio en las Américas	1991
Erradicación Polio en Occidente	1994
Vacuna Varicela Zoster	1995

En 1956, Sabin introduce la vacuna oral trivalente contra polio.

En 1959, en la XI Asamblea de la OMS, la Unión Soviética propuso una campaña mundial para la erradicación global de la viruela. Sin embargo, hacia 1966 aún se presentaban de 10 a 15 millones de casos de la enfermedad en el mundo y cerca de dos millones de muertes en 31 países en los cuales aún la viruela era endémica.

En 1967, la XIX Asamblea de la OMS destinó fondos y diseñó estrategias para la erradicación.

En 1977, en octubre, en la aldea de Merka, Somalia, se registra el último caso de viruela, en el mundo. Se requirieron 181 años desde el descubrimiento de Jenner para que este triunfo se consolidara.

La campaña tuvo un costo aproximado de 300 millones de dólares. En contraste, en la misma época, poner un hombre en la luna había costado cerca de 24 billones.

En 1981 se inicia en el Japón, la utilización de vacuna acelular de Pertussis. En E. U. se aprobará en 1992.

Las vacunas siguiendo a grandes rasgos los principios de Pasteur, como la atenuación, son conocidas como "vacunas de primera generación".

En 1986, se lanza la primera vacuna recombinante, de Hepatitis B, iniciándose con ella la era de las "vacunas de segunda generación". Se basa en la clonación de genes que codifican para proteínas importantes de superficie de agentes infecciosos.

Estos genes se ubican en el genoma de ciertos microorganismos, como levaduras, que se convertirán en fábricas vivas de la proteína vacunal.

Otro enfoque prometedor es la síntesis química de péptidos cortos que provienen de proteínas o de secuencias conocidas de gérmenes infecciosos. Estos péptidos suelen ser del orden de 6 a 15 aminoácidos.

El sistema inmune monta anticuerpos contra estos péptidos sintéticos que a su vez serán capaces de reconocer las proteínas nativas.

Son estas las llamadas vacunas de la tercera generación o vacunas sintéticas por ser el resultado de ensamblajes en el laboratorio. El sistema inmune recibe una información condensada pues estos antígenos contienen los epítopes necesarios para desencadenar la reacción inmune.

Estos fragmentos pueden ser representativos de todo el germen, pues en la inmunogenicidad de una proteína intervienen aproximadamente sólo uno de cada 50 aminoácidos.

Los sitios con información valiosa son poco abundantes y parecen localizarse de forma discontinua. Suelen hallarse en la superficie de la proteína plegada, de tal forma que el anticuerpo puede acceder a él. Sin embargo, estas regiones suelen ser variables, pues la selección natural estimula la supervivencia de una estirpe en la que la mutación espontánea ha producido una variación importante desde el punto de vista inmunológico. Por ejemplo: un cambio sutil en la composición de aminoácidos de una proteína puede definir una estirpe distinta de virus.

Un péptido sintético, al igual que un virus inactivado, no se replica y para aumentar el nivel y la duración de la inmunidad, se hace necesaria la adición de un transportador, o carrier al cual se acoplan los péptidos y de un adyuvante a la vacuna, que inducirá una respuesta más vigorosa por parte del huésped. Se espera que remplazarán en poco tiempo a las preparadas

por los métodos tradicionales, pues además de las ventajas inmunológicas, es posible realizar una producción masiva a precios razonables.

Las ventajas de estas vacunas sintéticas radican en introducir en el organismo la más pequeña cantidad posible de sustancia extraña, por ejemplo: polipéptidos de unos pocos aminoácidos y así la respuesta inmune no requiere diversificarse ante antígenos irrelevantes. La pequeña cantidad, no replicante, reduce las acciones colaterales.

En este grupo de tercera generación se ubica la Vacuna Colombia, sintetizada por Manuel E. Patarroyo que tiene una particularidad muy específica, es una molécula "híbrida" pues reúne fragmentos de varias etapas del ciclo del plasmodium, procedimiento hasta entonces no utilizado en la historia de las vacunas.

Quizás sea posible incorporar en un mismo soporte diversos antígenos de varios microorganismos, lográndose una vacuna única con multipropósito.

El sueño de los inmunólogos es, utilizando este sistema, lograr una vacuna universal que fuera capaz de protegernos de todas las enfermedades transmisibles conocidas. Este sueño, considerado utópico en la actualidad, se vislumbra en el horizonte de la ciencia como una meta alcanzable en un futuro no demasiado lejano.

BIBLIOGRAFIA

Ada Gordon L. Vaccines. Chap 36. In *Fundamental Immunology*. Second edition. Edited by William E Paul. Raven Press. New York. 1989.

Craps Lucien. *The Birth Immunology*,qv. Sandez. Baffle. 1993.

Grossman Moses. Immunization. Cap 55. Pag 772-795. En *Medical Immunology 9a Edición*. Stites D, Ten A I, Parslow T G. Appleton Lange. Stamford 1997 .

Inglis Brian. *Historia de la Medicina*. Grijalbo. Barcelona. 1968.

Lemer Richard A. Vacunas sintéticas. *Investigación y Ciencia*. 1983, 79:38-48.

Lyons Albert S. Petrucelli R. Joseph. *Historia de la Medicina*. Doyma. Barcelona. 1980.

OPS. *Presente y Futuro de las Inmunizaciones*. Serie Paltex. Washington D. C. 1990.

Patarroyo M E, Romero P, Torres M L et al. Induction of protective immunity against experimental infection with malaria using synthetic peptides. *Nature*, 1987;328:629- 632.

Plotkin S L, Plotkin S A. A short History of Vaccination. En *Vaccines*. Plotkin S A, Mortimer R A. W-B. Saunders. Landen. 1988. Pag 1-7.

Ristori Conrado. Programas de Vacunación. Cap 81. Pag 512-523. En *Pediatría*. Ed J. Meneghello. Mediterráneo. Santiago de Chile. 1991.

Simons F E. Editor. *Ancestors of Allergy. The concept af Vaccination*. Cap 11. Pag 92-95. Global Medical Communications.Publishers. New York.1994.