

Tema 13. VACUNAS.

- Re infecciones suelen ser menos graves que primoinfecciones. Generación linfocitos T y B memoria y células plasmáticas de vida media larga
- Tipo de vacunas
 - Replicativas o no replicativas.
 - Tipos de vacunas. Vacunas muertas enteras, microorganismos fraccionados, subunidades, proteínas recombinantes, vacunas de vectores, vacunas vivas atenuadas, vacunas peptídicas, DNA. etc.
 - Características de las vacunas replicativas y no replicativas. Métodos de atenuación
 - Influencia de anticuerpos maternos, número de dosis, necesidad de adyuvantes, edad de vacunación, generación de células plasmáticas secretoras de IgG en médula o de IgG en lámina propia, generación linfocitos T CD4+ o TCD8+ efectores.
 - Adyuvantes
 - Objetivos de vacunas para cada microorganismo. Elección de vacuna replicativa o no replicativa.
 - **Calendario vacunal.** Algunas vacunas se ponen después de los 12 meses. Una o varias dosis. Dosis de recuerdo 6, 11 o 14 años.
 - **Anticuerpos IgG maternos dificultan respuesta inmune a vacunas atenuadas.** Por ello se retrasan a 12 meses
 - Destrucción del microorganismo temprana sin que puedan generarse células plasmáticas de vida media larga
 - Inhibición de diferenciación linfocitos B específicos. Ello no ocurre frente a toxoides.
 - Vacunas que se introducen en pubertad-adolescencia
 - Listado de Vacunas
 - Vacunas parentales o mucosas en función de modo de lugar de multiplicación bacteriano, extensión de la infección y patogenia.
 - Importancia de obtención IgG o IgA en luz.
 - A veces vacunas diferentes producen misma consecuencia: Protección de re-infección con clínica.
 - Inmunización pasiva.
 - **Vacunas no vivas**
 - Vacunas de microorganismos muertos Intactos. Varias dosis. (polio Salk, Rabia, Gripe, Hepatitis A, Tifus, tosferina, fiebre tifoidea, colera, peste)
 - Adyuvantes. Virosomas y vacunas adyuvadas
 - Vacunas que contienen macromoléculas de microorganismos purificadas. Varias dosis
 - Proteínas (Vacuna hepatitis B, papiloma virus, toxoides)
 - Recombinantes si se han producido en bacterias o levaduras tras transfección DNA.
 - Vacunas frente a bacterias con cápsula. Vacunas conjugadas (neumococo, meningococo, hemophilus influenzae) o de sólo polisacáridos.
 - Vacunas monovalentes o combinadas. Varios serotipos o cepas microbianas.
 - Vacunas con las que se quieren generar linfocitos T CD8+ efectores
 - Vacunas de DNA, liposomas, péptidicas.
 - Vacunas de RNAm
 - Vacunas heterólogas "prime and boost". Dosis inicial y de recuerdo contienen diferente tipo de vacuna.
 - Interpretación de mejor respuesta a vacunas con PAMPs frente a las que carecen de ellos en producción de células plasmáticas de vida media larga e incorporación de mutaciones por contacto con PRRs en células B.
 - **Organismos Vivos:**
 - Vacunas Atenuadas. Sólo algunas disponibles. Una dosis (Polio Sabin, triple vírica (sarampión, rubeola, parotiditis), fiebre amarilla, varicela-zoster, BCG)
 - No se puede poner antes de 6 meses si anticuerpos maternos
 - Eliminación temprana del microorganismo
 - Receptores Fc-gamma inhiben activación de linfocitos T vírgenes.
 - Vectores. Organismos vivos manipulados genéticamente a los que se ha introducido DNA de microorganismo
 - Vacunas de adenovirus
 - Generación células plasmáticas, y linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+ Memoria (presentación cruzada)
 - **Combinaciones de varias vacunas (SIDA).** De subunidades y vectores o DNA.
- **Otras características de pauta de inmunización:**
 - Títulos e anticuerpos protectores. Indicadores que se relacionan directamente con la protección "correlates"

- Percepción riesgo de población al uso de vacunas.
- Influencia de la edad del receptor de las vacunas. Influencia en efectos indeseables. Efectos adversos de las vacunas.
- Vacunas heterólogas "prime-boost".
- Justificación de espaciado de dosis. Excepciones en mucosas.
- Tabla resume mecanismos inmunes despertados con los difentes tipos de vacunas
- Vacunación en niños y adultos con inmunodeficiencias primarias o adquiridas.



Virus entero	Virus fraccionado	Subunidades virales
Antígenos de superficie, antígenos internos y envoltura lipídica.	Antígenos de superficie, antígenos internos, libre de lípidos reactivos	Antígenos de superficie, libre de lípidos reactivos

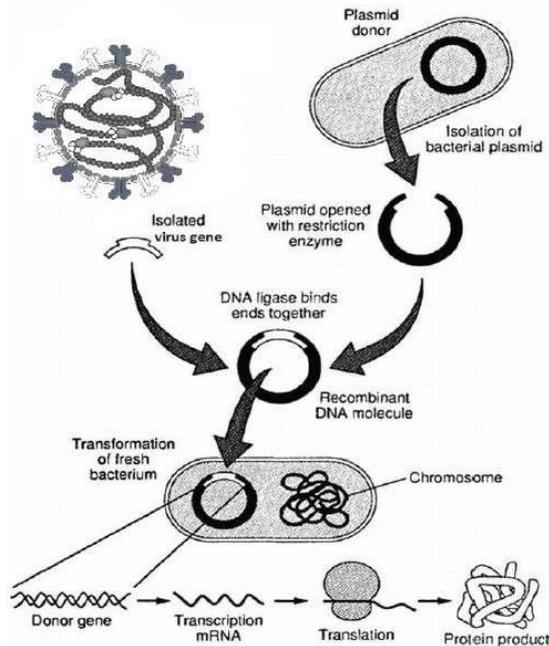
Diferentes formas de presentación del virus de la gripe en vacunas no replicativas. A veces simplemente se inactiva (mata) el virus, preservándose todas las estructuras virales. Otras veces se fracciona, extrayéndose componentes virales y eliminando por ejemplo lípidos. Ese primer fraccionamiento se puede manipular, eliminando componentes considerados no útiles (por ejemplo antígenos internos que no pueden generar anticuerpos neutralizantes). Durante el proceso de fraccionamiento se suele eliminar reacciones adversas de inflamación local, probablemente debido a la eliminación o alteración de PAMPs.

Ilustración 4.2 - Tipos de vacunas. ensayos clínicos

Diferentes tipos de vacunas.

- VACUNAS NO REPLICATIVAS:
 - Vacunas inactivadas (de microorganismos muertos), toxoides, Vacunas recombinantes (fracción antigénica), vacunas polisacáridos, Vacunas DNA, liposomas,...
- VACUNAS RELICATIVAS. Microorganismos atenuados, Vacunas de vectores/Virus quiméricos, Vacunas atenuadas genéticamente,..
- Las vacunas de vectores son replicativas

OBTENCIÓN DE PROTEÍNAS VIRALES



Concepto de vacuna de una **proteína recombinante** (Por ejemplo **Hepatitis B** en donde se administra la proteína viral HbsAg recombinante).

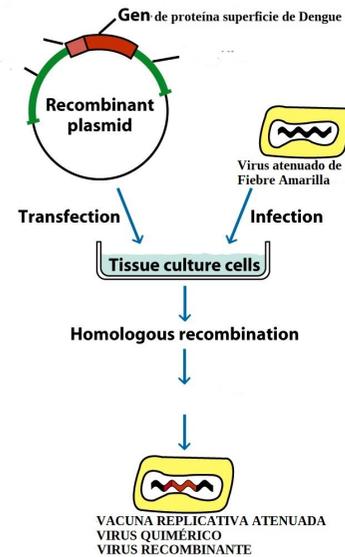


Figure 19-8 part 2
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W.H. Freeman and Company

Vacuna de DNA. En este caso el DNA obtenido NO se usa para purificar un proteína, sino para integrarlo en el DNA de otro microorganismo (en este caso virus de vaccinia), generando un **VIRUS RECOMBINANTE**. A este microorganismo modificado genéticamente se le denomina Vector.

La **Vacuna de Dengue** se ha hecho así, introduciendo el DNA que codifica las proteínas de superficie en el virus atenuado de la Fiebre Amarilla

La Vacuna de **Rotavirus** también es una vacuna recombinante introduciendo el DNA de las proteínas de superficie del virus que infecta humanos en un rotavirus que infecta bovinos.

	Duración tras administración	¿Pueden generar células plasmáticas vida media larga?	¿Induce maduración de células dendríticas?	¿Pueden generar cuerpos apoptóticos y con ello T CD8 efectoros?	¿Pueden generar linfocitos T CD8 efectoros y Th1 que se convertirán en Tm	Idoneidad	Administración en piel o en mucosas
Vacuna replicativa (atenuada)	Semanas	SÍ (con una dosis) (Tiene PAMPs y puede permanecer más de 13 días)	SÍ	SÍ (si infecta células)	SÍ	Microorganismos de crecimiento intracelular	Piel o mucosas
Vacuna No replicativa	Días	Sí (con varias dosis en T dependiente) Sí en adultos en T-independiente	NO (necesidad de añadir adyuvantes)	NO	NO	Microorganismos de crecimiento extracelular e intracelulares si se producen Ac neutralizantes	Piel (No en mucosas)

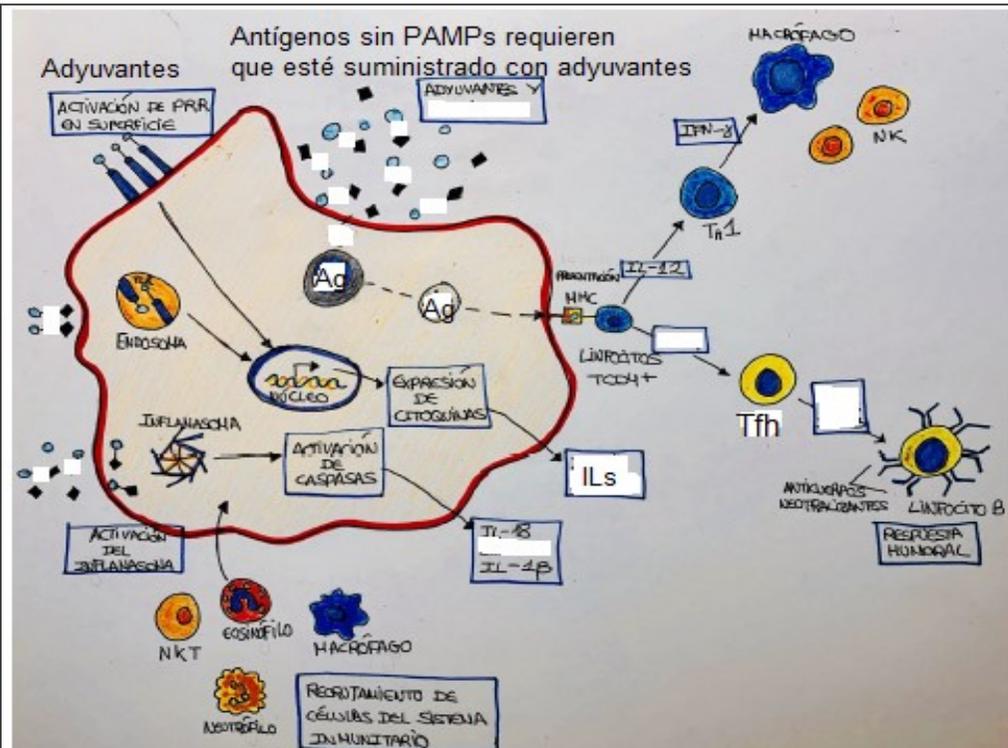
Replicativa	NO Replicativa
<ul style="list-style-type: none"> • Contiene PAMPs 	<ul style="list-style-type: none"> • No suele contener PAMPs (colera parece ser una excepción) • Es necesario el uso de adyuvantes • CPVMLm que anidan en médula ósea. Anticuerpos preformados en

- No se usan adyuvantes
- CPVLM que anidan en médula ósea. Anticuerpos preformados en sangre y sistema respiratorio y urogenital
- CPVLM que anidan en lámina propia si se inmuniza en mucosa. Anticuerpos preformados en luz de todo el sistema inmune mucos común
- T_{FH} memoria y Bm
- TH1 memoria
- TH17 memoria
- Tm CD8+ si cuerpos apoptóticos
- T memoria efectores y Tm residentes anidan fundamentalmente en mucosas
- Se suele aplicar a partir de 12 meses por presencia de anticuerpos maternos antivacunales. BCG desde nacimiento
- Su suele administrar una dosis, aunque en vacunas mucosas se administran varias. Varios factores, hacen necesaria esta pauta entre ellos existencia de anticuerpos maternos antivacunales (suero o tas lactancia materna)

- sangre y sistema respiratorio y urogenital
- CPVLM que anidan en lámina propia si se inmuniza en mucosa. Anticuerpos preformados en luz de todo el sistema inmune mucos común
 - T_{FH} memoria y Bm
 - TH1 memoria
 - TH17 memoria
 - Tm CD8+ si cuerpos apoptóticos
 - Funcionan mejor si se forman agregados (virosoomas)
- Se aplica desde nacimiento. No influencia anticuerpos maternos antivacunales
 - En respuestas T-dependientes se suelen administrar varias dosis
 - En T-independientes una sólo dosis (no hay Bm)

OBJETIVOS DE LAS VACUNAS	Bact de crecimiento extracelular	Bacteria de crecimiento intracelular en macrófagos	Bacterias y protozoos de crecimiento intracelular que infecta células epiteliales	Virus	Hongos	Helmintos
Producción de células plasmáticas de vida media larga y de linfocitos B memoria	>Fagocitosis Act. complemento Neutralización toxinas Ac que inhiben adhesión Importancia serotipos	No suele tener relevancia, incluso puede facilitar fagocitosis mediada por anticuerpo y mayor número de macrófagos infectados	Ac neutralizantes Ac que inhiben adhesión	Ac neutralizantes En virus con membrana ADCC y citotoxicidad mediada por anticuerpos Serotipos	No evidente	ADCC por anticuerpos de isotipo IgE y también IgG
Generación Th1 efectores qe se convierten en memoria que al activarse aumente capacidad microbicida de macrófagos	No especialmente importante	Muy importante Aumento capacidad microbicida Destrucción macrófagos senescentes por linfotoxina	Puede ser importante	No muy importante ¿Capacitación de células dendríticas?	Parece importante, aunque se puede solapar con efecto Th17	No parece muy importante
Generación de linfocitos T CD8+ que se conviertan en efectores	Ningún papel	Muy importante Aumento capacidad microbicida Destrucción macrófagos senescentes por linfotoxina	Muy importante Aumento capacidad microbicida Destrucción células infectadas por granzimas, Fas, LT, etc	Destrucción de células infectadas. Granzima, Fas, LT, etc.	No parece muy relevante	No parece importante
Otros	Generación TH17 efectores que se conviertan en memoria y que al activarse recluten macrófagos	Generación TH17 efectores que se conviertan en memoria y que al activarse recluten macrófagos	Generación TH17 efectores que se conviertan en memoria y que al activarse recluten macrófagos		Generación TH17 efectores que se conviertan en memoria y que al activarse recluten macrófagos	Generación Th2 que se conviertan en ememoria y secreten rápidamente IL4,

						IL-5, IL-13.
¿Hay vacunas?	Sí. No replicativas	Sí. BCG Atenuada. Genera células efectoras TH1 y CTL que se convierten en Tm	No hay buenas en humanos	Sí Algunas sólo generan células plasmáticas de vida media larga y Ac neutralizantes y con eso basta (no replicativas) Otras también CD8 y Th1 efectores que se convierten en Tmemoria (replicativas).	No hay	No hay



La ausencia de PAMPs en algunas vacunas de subunidades hace necesario que se administren con adyuvantes, cuya función es inducir la maduración de células dendríticas, aunque y así permitir la generación de linfocitos T efectores, aunque también tienen otros efectos. Un punto fundamental es que NO hay buenos adyuvantes para mucosas

- Algunos adyuvantes tienen un efecto "depósito" disminuyendo su degradación. Ello hace que la duración del antígeno pueda ser superior a una semana y que se puedan generar CPVMLv e incluso CPVMLm con una única dosis

	Thiomersal	Adjuvant emulsion
Celvapan, Baxter	No	None
Pandemrix, GSK	5 µg (per adult dose) 2.5 µg (per pediatric dose)	AS03 squalene* 10.69 mg α-tocopherol* 11.86 mg polysorbate 80 4.86 mg per adult dose; half the above amounts per pediatric dose
Focetria, Novartis	50 µg	MF59 squalene* 9.75 mg polysorbate 80 1.175 mg sorbitan trioleate 1.175 mg
Fluval P, Omninvest	50 µg (per adult dose) 25 µg (per pediatric dose)	aluminum phosphate 0.33 mg Al ³⁺ (per adult dose) 0.165 mg Al ³⁺ (per pediatric dose)

Adyuvantes de uso clínico en la vacuna de la gripe que se utiliza en mayores de 65 años. La presencia de Tiomersal. El tiomersal es un compuesto orgánico que contiene cantidades muy pequeñas de mercurio y se utiliza para evitar el crecimiento de bacterias y hongos en algunas vacunas inactivadas (con virus muertos) que se suministran a los países en viales multidosis.

Papel de la respuesta inmune innata durante la administración de una vacuna:

El papel de la respuesta inmune innata durante la vacunación no se ha considerado relevante, únicamente señalándose su papel en la eliminación de los microorganismos atenuados. Sin embargo, la respuesta inmune innata que despiertan las vacunas tienen importancia en el entorno de interleucinas en donde se induce la sinapsis inductora. En las vacunas no replicativas, la ausencia de PAMPs hace que el entorno de interleucinas dependa del tipo de adyuvante incorporado a la vacuna.

Dado que la generación de respuestas TH1 depende de la generación de IL-12 por parte de macrófagos que perciben por PRR vesiculares o citoplásmicos que existe una bacteria de crecimiento intracelular, **las vacunas no replicativas son incapaces de generar respuestas TH1**. Sin embargo la generación de esta respuesta Th1 es importante en la respuesta frente a virus y bacterias intracelulares. Por ello hay un enorme interés en la investigación de adyuvantes que pueden generar un entorno de citoquinas diferenciadoras que faciliten la polarización de la respuesta inmune a Th1. En la Tabla de la derecha hay

Adyuvante	Componente	Vía activada	Respuesta T lograda
Aluminio	Sales de aluminio	NLRP3 inflamosoma?	Tfh, Th2?
MF9 y AS03	Emulsión de escualenos en agua	Inflamación tisular	Tfh
AS04	MPL (derivado detoxificado y purificado del lipopolisacárido de la pared bacteriana de Salmonella minnesota) + Al	TLR4 e inflamosoma	Tfh, Th1?

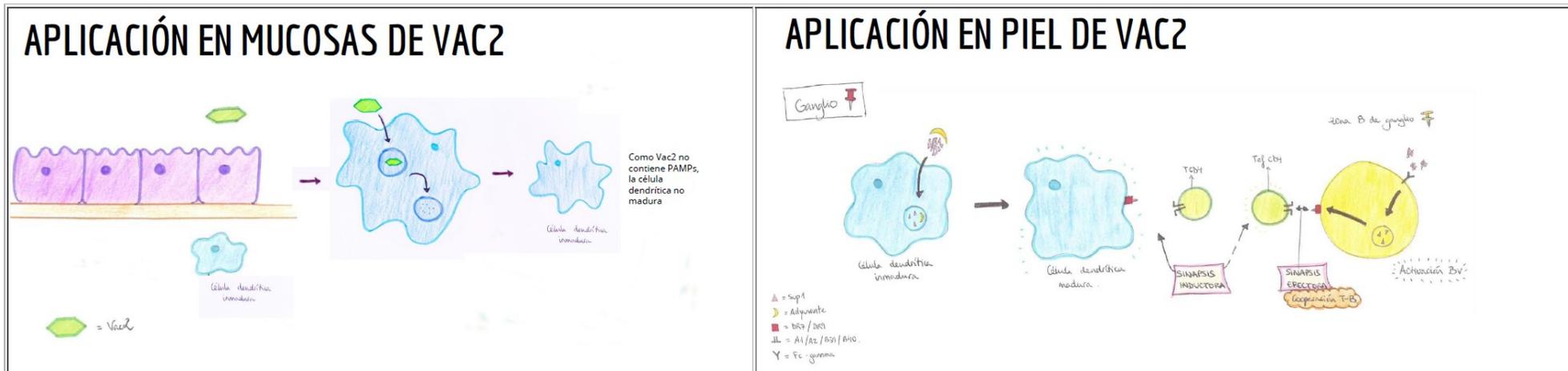
algunos ejemplos de estos adyuvantes

Poly-IC	Dericados sintéticos de dsRNA	TLR3	Tfh, Th1?, TCD8?
Flagelina	De Salmonella	TLR5	Tfh
CpG oligodeoxinucleótidos	DNA con motivos CpG	TLR9	Tfh
ISCOMs	Saponinas	??	
CFA (Reactivo completo de Freund) No uso humano		NLR, inflamomas, TLR?	
CAF01	DDB: Liposoma + TDB (PAMP ligando de Mincle)	Mincle (PRR tipo lectina)	TH1? TH17? TFH

Algunos adyuvantes además de cooperar en la producción de anticuerpos favorecen la generación de linfocitos TH1 o TH2 o TH17, favoreciendo la producción de ciertos isotipos. Sin embargo son POCO efectivos en generar respuestas que no sean relacionadas con la producción de anticuerpos, dado que se generan pocos linfocitos TH1, TH17 o TH2 efectores.

VACUNAS MUCOSAS

	ADYUVANTES	EJEMPLOS	Anticuerpos generados con Vacuna
VACUNAS REPLICATIVAS	NO SE NECESITAN	Rotavirus Gripe Polio Fiebre Tifoidea	<ul style="list-style-type: none"> • IgA en todas las ocasiones al ser entorno rico en TGF-beta • También IgG (se produce por defecto siempre), aunque en menores concentraciones que IgA
VACUNAS NO REPLICATIVAS	NO EXISTEN.	Cólera. Es una vacuna inactivada que tiene PAMPs que permite maduración de dendríticas	<ul style="list-style-type: none"> • IgA al ser entorno rico en TGF-beta • También IgG (se produce por defecto siempre), aunque en menores concentraciones que IgA



Aunque en principio la falta de adyuvantes en mucosa implicaría que no se podrían usar vacunas no replicativas en infecciones por microorganismos que se transmiten por mucosas o se replican en mucosas, se pueden utilizar vacunas NO replicativas si:

- A la mucosa llega IgG transportado por los receptores FcRn: Sistema respiratorio y fluido vaginal
- Su diana son microorganismos que **crecen en la luz de mucosas** y que precisan pasar a sangre para acceder a los órganos o tejidos en donde ejercen la patología (Tabla inferior). Los anticuerpos de isotipo IgG presentes en sangre pueden contactar con el microorganismo y neutralizarlo, favorecer su fagocitosis, etc. Además pueden alcanzar los nuevos tejidos invadidos por el microorganismo al producir inflamación.

	Administración	Edad de administración	Pauta	Presencia sIgA en luz mucosas	Presencia de IgG en luz de algunas mucosas	Presencia de IgG en sangre y tejidos
Vacunas frente a microorganismos presentes siempre en mucosa digestiva y que no acceden a otros tejidos por sangre (Objetivo tener IgAs en luz) Sólo vacunas aplicadas a mucosas.						
Rotavirus (atenuada)	Mucosa Oral	6-32 semanas	3 dosis 0, +4s, +4s	SÍ	SÍ	SÍ
Cólera (Inactivada y toxoide)	Mucosa Oral	> 2 años	2-3 dosis 0, +1s, +1s Refuerzo 2-3 años	SÍ (CURIOSO)	¿SÍ?	SÍ
Caries (Estreptococo mutans) si estuviera disponible	Mucosa	No disponible				
Vacunas frente a microorganismos en donde IgG llega a luz intestinal (mucosas o parenterales)						
	Vía administración	Edad de inicio vacunación	Pauta de dosis	IgAs (IgA en luz mucosa)	IgG en luz ALGUNAS mucosas	IgG en sangre
Gripe (atenuada)	Mucosa Nasal	> 6 meses	1-2 dosis	SÍ. (También IgG en sangre (64-67%))	SÍ (importante vías aéreas)	SÍ
Gripe (Inactivado)	Parenteral	> 6 meses	1 dosis anualmente	NO	SÍ (importante vías aéreas)	SÍ
Papiloma Virus (subunidades, proteína L1)	Parenteral	11 años	3 dosis 0, +1, +6	NO	SÍ (importante vagina)	SÍ
Microorganismos que invaden el epitelio de mucosas y llegan a otros tejidos por circulación linfática o sanguínea (mucosa o parenteral)						

Polio (atenuada)	Mucosa Oral	>2-3m	4 dosis 0,+2m, +2m, +12m	SÍ	SÍ	?
Polio (inactivada)	Parenteral		2m,+2,+2,+14 adultos 0,2,6-12	NO	SÍ	SÍ
Fiebre Tifoidea (Atenuada) Incubación 8-20 días	Mucosa Oral	> 6 años	3 dosis 0, +2d, +2d	SÍ	SÍ	IgG anti-O (64-67%)
Fiebre tifoidea de polisacárido	Parenteral	> 2 años	1 dosis sin adyuvante Refuerzo cada 2-3 años	NO	SÍ	IgG en sangre en 85-95% (Eficacia 72-64%)

- Microorganismos que crecen únicamente en mucosas digestiva (rotavirus, cólera y caries). Se requiere generar IgA (IgG no llega a sistema digestivo) y por ello las vacunas deben ser administradas en mucosas y ser atenuadas. Como se aprecia la vacuna de cólera es una excepción a la teoría dado que se usa una inactivada. Sin embargo como contiene todo el microorganismo muerto, puede contener PAMPs. Curiosamente la pauta de administración es muy diferente de la REALIZADA EN PIEL, distanciando las tomas de las diferentes dosis tan solo 1 semana en el caso de la vacuna frente a cólera o de 4 semanas en el caso de los rotavirus.
- Microorganismos en donde el microorganismo crece en mucosas a las que puede llegar IgG (vías aéreas y cuello uterino) (gripe y papiloma). Pueden darse tanto vacunas en mucosas como parenterales. En las primeras lo más importante es la generación de IgA, en la segunda de IgG
- Microorganismos que crecen en mucosa digestiva pero que requiere paso a sangre para inducir patología (fiebre tifoidea y polio). En este caso se pueden proporcionar vacunas vía mucosa (producción de IgA y e impide crecimiento en mucosa digestiva) o piel (IgG que no impide colonización en mucosa pero sí impide su paso a sangre y colonización de otros tejidos). La vacuna frente a fiebre tifoidea pone de nuevo de relieve la corta distancia entre dosis en mucosas (2 días de intervalo en lugar de dos meses) y la ausencia de necesidad de adyuvantes en vacunas conjugadas.
- Explicación del uso de la terminología

MCV4 (conjugada)	2 meses	2, 4-6, 12-15 2m +2m, +10m Si >12m 1 dosis	Recuerdo: 11 años si no dosis 12 meses	Adyuvante: VCRM197 o TT como prot carrier Al
------------------	---------	--	--	--

Se muestran dos de las vacunas mostradas en la Tabla superior de vacunas. la primera es una vacuna conjugada MCV4, que se administra a los 2 meses de edad (celda 2). Se dan tres dosis, una a los 2 meses, otra a los 4-6 meses y otra a los 12-15 meses. El tiempo que se deja transcurrir entre la primera y la segunda dosis es de 2 meses (+2) y entre la segunda y tercera 10 meses (+10). Si el niño no está vacunado y tiene más de 12 meses se le proporciona 1 única dosis. En teoría con una sola dosis no se generarían células plasmáticas de vida media larga, pero sí se generan en la práctica. Interpreto que la razón estriba en una mayor permanencia del antígeno, existencia de Bm que dan reacción cruzada con vacuna junto a una mayor madurez del sistema inmune (¿mayor número a finidad de Bm?)

CALENDARIO VACUNAL INFANTIL
Vigente durante el año 2019

Región de Murcia
Comunidad de Salud
Dirección General de Salud
Pública y Adicciones




EDAD	Difteria	Tétanos	Tosferina	H. influenzae b (Hib)	Hepatitis B (1)	Polio (inactivada)	Neumococo (conjugada)	Meningococo C	Triple Virica	Varicela	Papilomavirus (VPH)
M E S E S	2	•	•	•	•	•	•				
	4	•	•	•	•	•		•			
	11	•	•	•	•	•	•				
	12							•	•		
	15									• (2)	
A Ñ O S	4								•	• (2)	
	6	•	•	•							
	11-12							• (3)		• (4)	• (5)
	14	•	•							• (2 dosis)	• (2 dosis)

(1) En recién nacidos de madre portadora de AgsHB: 1.ª dosis de vacuna e Inmunoglobulina al nacer, la 2.ª dosis de vacuna a los 2 meses, la 3.ª a los 4 meses y la 4.ª dosis a los 11 meses.
 (2) Para los niños nacidos a partir del 1 de enero de 2015 en régimen de dos dosis a los 15 meses y a los 4 años. La dosis de los 4 años se administrará utilizando la vacuna Tetravírica (sarampión, rubeola, parotiditis y varicela).
 (3) Para los niños nacidos en el año 2008.
 (4) Para aquellos niños que no la hayan padecido y no hayan sido vacunados con anterioridad.
 (5) Vacunación sistemática en niñas nacidas en 2008. Recaptación de no vacunadas nacidas entre 2001 y 2007. Esquema de vacunación 2 dosis (0 y 6 meses) con 14 años o menos y 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses) para las de 15 o más años.

Vacunas Replicativas:

- Triple vírica (Sarampión, rubeola y parotiditis)
- Varicela

Vacunas No replicativas:

- Toxoides: Difteria, tétanos y Tosferina
- Vacunas conjugadas: H. influenza B y Meningococo C
- Vacunas recombinantes:
 - HBsAg del virus de la hepatitis B.
 - Proteína L1 de papiloma virus

Vacuna virus muertos: Polio**OBJETIVO DE LAS VACUNAS:**

- Generar células plasmáticas de **vida medial Larga a partir de Bm (CPVMLm)**
- A veces necesarias dos dosis (no replicativas)
- Si adulto con una dosis a veces se obtienen CPVMLv de vida media de vacuna no replicativas con PAMPs ¿Participación de Bm que da reacción cruzada? ¿Maduración de B que le hace tener mayor tendencia a hacer CPVMLv tras surgir de centro germinal?
- Generar células **Tm adecuadas** presentes en genglio, tejidos o mucosas. Con una dosis es siempre suficiente

CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2019													
Comité Asesor de Vacunas													
VACUNA	Edad en meses						Edad en años						
	2	3	4	5	11	12	15	3-4	6	12	14	15-18	
Hepatitis B ¹	HB		HB		HB								
Difteria, tétanos y tosferina ²	DTPa		DTPa		DTPa			DTPa / Tdpa		Tdpa			
Poliomielitis ³	VPI		VPI		VPI			DTPa / VPI					
Haemophilus Influenzae tipo b ⁴	Hib		Hib		Hib								
Neumococo ⁵	VNC		VNC		VNC								
Meningococos C y ACWY ⁵			MenC			MenACWY / MenC					MenACWY / MenC		
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷						SRP		SRP Var / SRPV					
Varicela ⁸							Var						
Virus del papiloma humano ⁹											VPH 2 dosis		
Meningococo B ¹⁰		MenB		MenB		MenB							
Rotavirus ¹¹	RV	RV	(RV)										

Vacunas financiadas
 Vacunas no financiadas

Este es el calendario propuesto por la asociación española de pediatría. Como se aprecia se incluye la vacuna de Meningococo B y la de Rotavirus. Por otra parte se describe como la vacuna de meningococo C se amplía a meningococo de otros serotipos como son A, W e Y que tal vez por efecto de la vacuna frente a serotipo A y C comienzan a circular por España (selección)

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD											
CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL											
Calendario recomendado año 2018											
VACUNACIÓN	EDAD										
	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3-4 años	6 años	12 años	14 años	
Poliomielitis		VPI	VPI	VPI				VPJ ^(a)			
Difteria-Tétanos-Pertussis		DTPa	DTPa	DTPa				DTPa ^(a)		Td	
Haemophilus influenzae b		Hib	Hib	Hib							
Sarampión-Rubeola-Parotiditis					TV		TV				
Hepatitis B ^(b)	HB ^(b)	HB	HB	HB							
Enfermedad meningocócica C			MenC ^(c)		MenC				MenC		
Varicela						VVZ	VVZ		VVZ ^(d)		
Virus del Papiloma Humano									VPH ^(e)		
Enfermedad neumocócica		VCN1	VCN2	VCN3							

^(a) Se administrará la vacuna combinada DTPa/VPI a los niños vacunados con pauta 2+1 cuando alcancen la edad de 6 años. Los niños vacunados con pauta 3+1 recibirán dTpa.
^(b) Pauta 0, 2, 4, 11 meses. Se administrará la pauta 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada y la vacunación de hijos de madres portadoras de Ag HBs en las primeras 24 horas de vida junto con administración de inmunoglobulina HB.
^(c) Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).
^(d) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.
^(e) Vacunar solo a las niñas con 2 dosis.

Anexo 2. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA
 Calendario recomendado año 2018

VACUNACIÓN	EDAD													
	Pre-natal*	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3-4 años	6 años	12 años	14 años	15-18 años	19-64 años	≥ 65 años
Poliomielitis			VPI	VPI	VPI				VP1 ⁽⁶⁾					
Difteria-Tétanos-Pertussis	dTpa		DTPa	DTPa	DTPa				DTPa ⁽⁶⁾		Td	Td ⁽⁶⁾	Td ⁽⁶⁾	Td
Haemophilus influenzae b			Hib	Hib	Hib									
Sarampión-Rubéola-Parotiditis						TV		TV				TV ⁽⁶⁾	TV ⁽⁶⁾	
Hepatitis B ⁽⁶⁾		HB ⁽⁶⁾	HB	HB	HB							HB ⁽⁶⁾		
Enfermedad meningocócica C				MenC ⁽⁶⁾		MenC				MenC		MenC ⁽⁶⁾		
Varicela							WZ	WZ		WZ ⁽⁶⁾		WZ ⁽⁶⁾	WZ ⁽⁶⁾	
Virus del Papiloma Humano									VP1 ⁽⁶⁾			VP1 ⁽⁶⁾		
Enfermedad neumocócica			VNC1	VNC2	VNC3									VN ⁽⁶⁾
Gripe	gripe													gripe anual

*Se administrará una dosis de vacuna frente a tosterina en embarazadas entre las semanas 27 y 36 de gestación. En temporada de gripe se vacunará a embarazadas en cualquier trimestre de gestación.

⁽⁶⁾ Se administrará la vacuna combinada DTPa/VP1 a los menores vacunados con pauta 2+1 cuando alcancen la edad de 6 años. Los menores vacunados con pauta 3+1 recibirán dTpa.

⁽⁶⁾ Vacunar o completar vacunación en caso de no tener administradas 5 dosis durante la infancia y adolescencia

⁽⁶⁾ Vacunar con dos dosis si es susceptible

⁽⁶⁾ Pauta 0, 2, 4, 11 meses. Se administrará la pauta 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada y la vacunación de hijos/as de madres portadoras de AgHBs en las primeras 24 horas de vida junto con administración de inmunoglobulina HB.

⁽⁶⁾ En personas no vacunadas con anterioridad se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1 y 6 meses

⁽⁶⁾ Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

⁽⁶⁾ Se administrará 1 dosis en las personas no vacunadas después de los 10 años de edad.

⁽⁶⁾ Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

⁽⁶⁾ Vacunar solo a las niñas con 2 dosis.

⁽⁶⁾ Vacunar solo a las mujeres no vacunadas con anterioridad, con pauta de 3 dosis.

⁽⁶⁾ Vacunación frente a neumococo a los 65 años de edad.

Se recogen las vacunas aplicadas a embarazadas y las que se aplican en edad adulta, destacando gripe y neumococo

ANEXO 3.2. CALENDARIO DE VACUNACIÓN EN PERSONAS ADULTAS CON CONDICIONES DE RIESGO

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN PERSONAS ADULTAS (≥18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO
 Calendario recomendado año 2018

VACUNACIÓN	CONDICIÓN DE RIESGO										
	Embarazo	Inmunodepresión (excepto VIH)	Infección por VIH		Aplenia, deficiencias de complemento y tratamiento con eculizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodialis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica	Enfermedad hepática y alcoholismo crónico	Personal sanitario	Tabaquismo	Hombres que tienen sexo con hombres
Difteria, tétanos, tosferina ¹	dTpa	Td si susceptible o vacunación incompleta									
<i>Haemophilus influenzae</i> b ²					Hib						
Sarampión, rubeola, parotiditis ²	Contraindicada		TV si susceptible		TV si susceptible						
Hepatitis B ⁴			HB ^(a)		HB ^(a)		HB	HB		HB	
Hepatitis A ⁴			HA				HA			HA	
Enfermedad meningocócica ⁶			MenACWY	MenACWY, MenB							
Varicela ⁷	Contraindicada		VVZ si susceptible		VVZ si susceptible						
Herpes zóster ⁸			HZ/su								
Virus del Papiloma Humano ⁹			VPH							VPH	
Enfermedad neumocócica ¹⁰		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNP23	VNP23 ^(b)				
Gripe ¹¹	gripe anual										

^(a) Se utilizará vacuna de alta carga antigénica o específica para diálisis y prediálisis. Revisión serológica y revacunación cuando sea necesario.
^(b) VNC13+VNP23 si cirrosis hepática o alcoholismo crónico

Recomendación específica por patología o condición
 Contraindicada
 Recomendación general
 No recomendada

Existen vacunas contraindicadas en el embarazo y en situaciones de inmunodeficiencia. Por el contrario hay otras que se recomiendan en determinadas situaciones (Hepatitis A, Papiloma). Recientemente se ha autorizado en la Unión Europea una vacuna de subunidades (HZ/su) frente a Herpes Zoster que contiene glicoproteína E de VVZ obtenida por técnica de recombinación de ADN y adyuvante AS01B (gE/AS01B) y que se puede emplear en situaciones de inmunodeficiencia en sustitución de la atenuada de varicela.



Vacunación a niños de 2 meses

Madre inmunizada

La existencia de anticuerpos maternos no impiden respuesta a vacunas no replicativas dado que se favorece fagocitosis de antígeno por dendríticas y transporte a ganglio linfático en forma de inmunocomplejos. Además no suele haber IgG en piel.

Linfocitos Bm anti Cap
 Reinfeción a los 9 meses de edad

Madre no inmunizada

1/2015

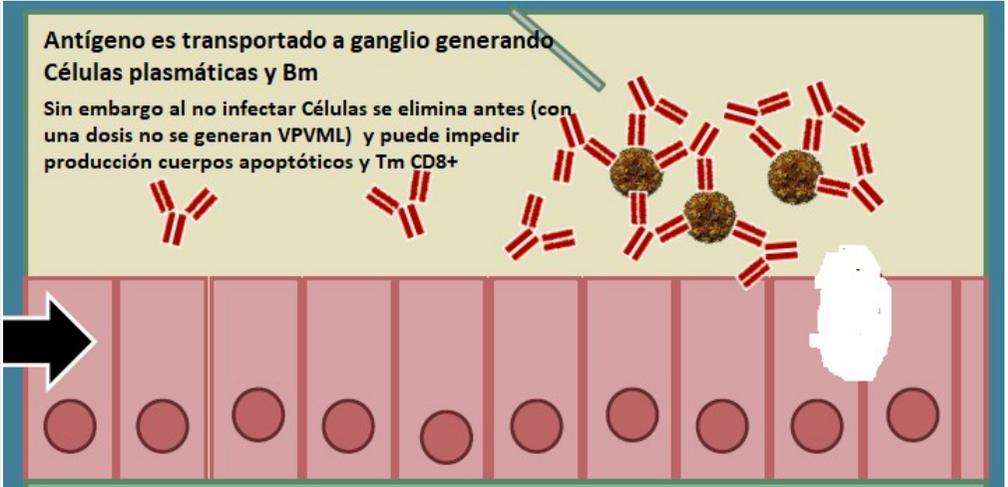
TAD 01 | CURSO 2015/16

INMUNIZACIÓN PASIVA											
Se administran anticuerpos <ul style="list-style-type: none"> No previene infección, pero sintomatología y gravedad. Previenen clínica de primoinfecciones. A veces sólo disminuye gravedad Previene que primoinfección conduzca a infección crónica aún en sujetos susceptibles a hacerla en ausencia de vacunación <ul style="list-style-type: none"> No hay vacunas para todos Los microorganismos. 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>Enfermedad</th> <th>Origen de los anticuerpos</th> <th>Indicación</th> </tr> <tr> <td>Difteria, tétanos</td> <td>Humano, caballo</td> <td>profilaxis, tratamiento</td> </tr> <tr> <td>Varicella-zoster</td> <td>humano</td> <td>Inmunodeficiencias</td> </tr> </table>	Enfermedad	Origen de los anticuerpos	Indicación	Difteria, tétanos	Humano, caballo	profilaxis, tratamiento	Varicella-zoster	humano	Inmunodeficiencias	
Enfermedad	Origen de los anticuerpos	Indicación									
Difteria, tétanos	Humano, caballo	profilaxis, tratamiento									
Varicella-zoster	humano	Inmunodeficiencias									

- Neutralización inmediata de virus (no hay que esperar a producción por plasmáticas)
- Neutralización inmediata de toxina
- Tratamientos experimentales (Ebola)

Gangrena gaseosa, botulismo, veneno de serpiente o de escorpión	Caballo	Pos-exposición
Rabia	humano	pos-exposición
Hepatitis B	Humano	pos-exposición (bebés de madres HBsAg positivas)
Hepatitis A, sarampión	Humano	Pos-exposición
Citomegalovirus	Anticuerpo monoclonal	Inmunodeficientes, niños con patología pulmonar o cardíaca
HIV, Ebola	Anticuerpos monoclonales	Tratamiento

INMUNIZACIÓN PASIVA. Tal y como vimos en el caso del niño nacido de madre HBsAg positiva a veces se puede realizar inmuización pasiva con anticuerpos específicos si se conoce exposición de personas susceptibles a un determinado microorganismo. Otro ejemplo que veremos es el trataiento de bebés hijos de madres con hepatitis B crónica. También se dan anticuerpos anti-Citomegalovirus en niños con inmunodeficiencia o enfermedades en donde infecciones pueden tener grandes repercusiones clínicas (cardiopatías congénitas)

Edad a la que se inicia la vacunación		
Vacunas no replicativas con componente proteico	<p>Se puede iniciar a los dos meses de edad ya que es una respuesta T-dependiente en donde los anticuerpos maternos anti-vacunales de existir, no impiden el desarrollo de CPVMLm tras la aplicación de varias dosis.</p> <p>Papiloma se demora a los 11-12 años porque el contagio es por transmisión sexual</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Toxoides (Difteria, tétanos, tosferina) • Vacunas conjugadas (anticuerpos contra polisacáridos: Haemophilus Influenzae B, Neumococo, Meningococo C • Proteínas recombinantes (Hepatitis B y Papiloma virus) • Virus muertos (vacunas inactivadas): Polio
Vacunas replicativas (atenuadas)	<p>Se demora hasta los 12-15 meses por la presencia de anticuerpos maternos cuyo efecto sería:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rápida eliminación de microorganismo por lo que se evita formación de CPVMLm con unna única dosis • No formación de cuerpos apoptóticos al no haber infección de células susceptibles por anticuerpos maternos neutralizantes • No evita activación de Bv y generación de Bm y CPVMCv y CPVMLv. Por ello si es necesario obtener anticuerpos en el bebé se podría inmunizar en dos dosis (ocurre en vacunas de perros) <p>Evita que se introduzcan vacunas atenuadas a niños inmunodeficientes aún no diagnosticados</p>	<p>Triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis) Varicela</p>  <p>Antígeno es transportado a ganglio generando Células plasmáticas y Bm</p> <p>Sin embargo al no infectar Células se elimina antes (con una dosis no se generan VPVML) y puede impedir producción cuerpos apoptóticos y Tm CD8+</p>

No se demora 12 meses. Se pone en el primer mes de vida ya que no hay anticuerpos maternos que puedan inducir la rápida desaparición de la vacuna atenuada o impedir la infección de células

BCG (tuberculosis)

	Efecto anticuerpos maternos	Vacunas replicativas	Vacunas NO replicativas
Número de dosis	Si hay anticuerpos maternos (IgG o IgA en leche materna)	Más de una (rotavirus). Se neutraliza y no se permite activación B memoria con una dosis. Dificultad en generar cuerpos apoptóticos y Tm CD8+	Varias dosis
	Si no hay anticuerpos maternos	Una dosis en piel (en varicela dos). Varias en mucosas Activación Bm en primoinfección,	Varias dosis No activación B memoria con primera dosis. Varias dosis permiten mayor número de plasmáticas de mayor afinidad
Momento de inicio	Si hay anticuerpos maternos	Más 9-12 meses (Triple vírica) Menos de 9 meses en mucosas (rotavirus, polio sabin, etc)	Desde nacimiento en T-dependientes Mayores de 2 años en T-independiente
	Si no hay anticuerpos maternos	Desde nacimiento (BCG para tuberculosis)	Desde nacimiento T-dependientes Mayores de dos años T-independiente
Necesidad de adyuvantes		No necesario el uso de adyuvantes. El microorganismos contiene PAMPs	En vacunas T-independientes no son necesarios (no necesaria activación T y maduración dendríticas) En vacunas de subunidades son necesarios (No PAMPs). No hay adyuvantes para mucosas. En vacunos microorganismos inactivados pueden no ser necesarias (Presencia de PAMPs (Vibrio?))
Generación de anticuerpos IgG por células plasmáticas vida media larga CPVMLm)		Sí (tras llegar a órganos linfocides secundarios)	Sí (en presencia de adyuvantes en T-dependientes)
Generación de anticuerpos IgA en luz de mucosas (CPVMLm)		SÍ (tras administración en mucosas)	No. Ausencia de buenos adyuvantes para mucosas. Sólo vibrio Colera
Generación de linfocitos T CD8+ efectores que se convierten en memoria		Sí (sólo si infecta células, virus o bacterias de crecimiento intracelular)	NO (no hay cuerpos apoptóticos ni presentación cruzada)
Generación de linfocitos Th1 efectores que se convierten en memoria		SÍ. Las células dendríticas y macrófagos detectan no rápida eliminación de vacuna atenuada o paso DNA/RNA a citoplasma y secretan IL-12)	NO Se está invwestigando como adyuvantes peden inducir IL-12 ya que vacuna no atenuada no es capaz de inducir IL-12

¿Por qué los anticuerpos maternos NO tienen importancia en Respuesta a vacunas NO replicativas aunque contacten con vacuna y formen inmunocomplejos?

- No se impide la llegada del antígeno contenido en la vacuna a la zona B de ganglios linfáticos y activación de B específicos

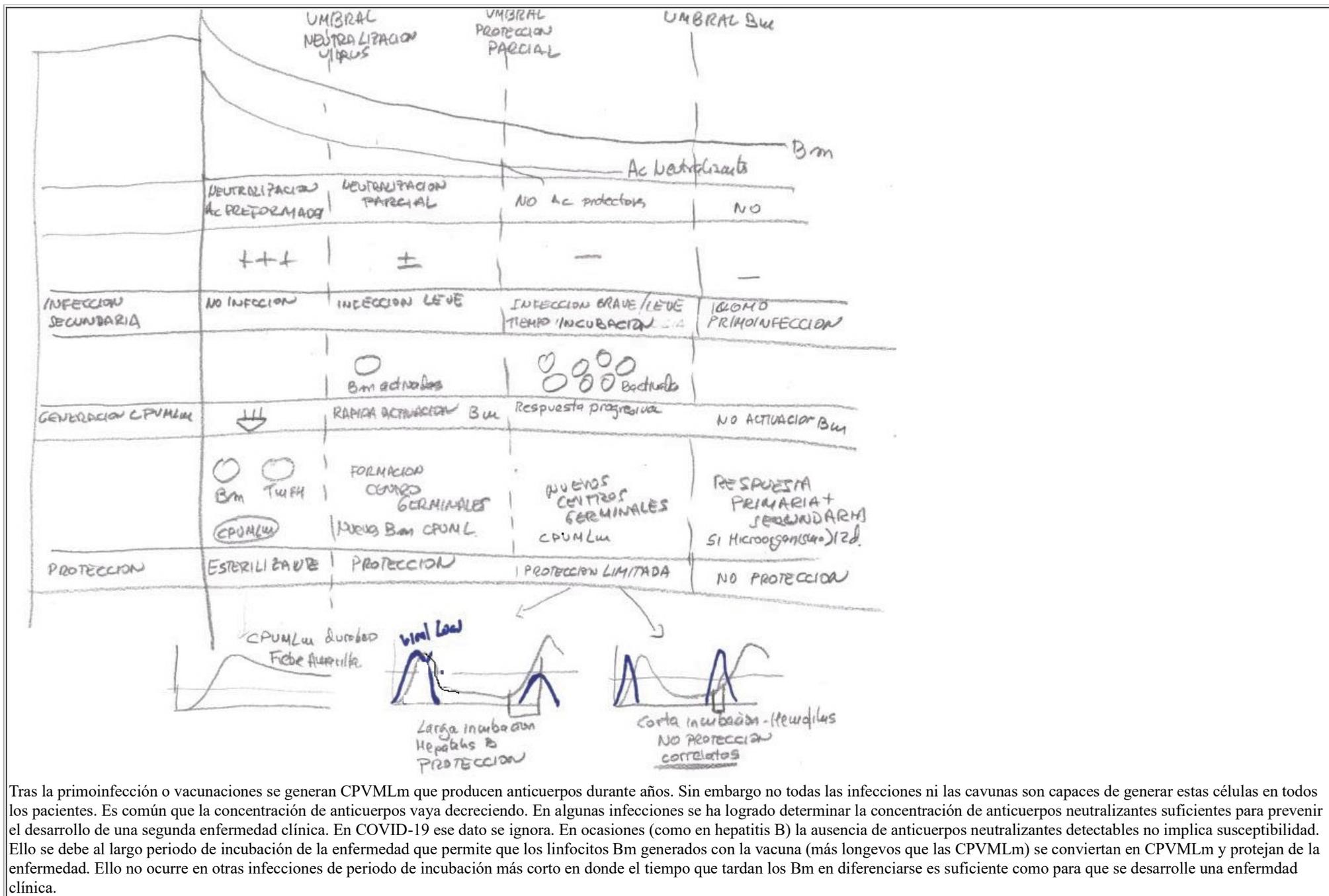
- No se impide fagocitosis de antígeno de vacuna en forma de inmunocomplejos a células dendríticas y su llegada a la zona T de ganglio
- El reconocimiento de antígeno en forma de inmunocomplejos podría dificultar la activación de Bv (interacción con receptores Fc-gamma), pero no parece tener excesiva importancia

¿Por qué los anticuerpos maternos sí tienen importancia cuando se unen a vacunas replicativas?

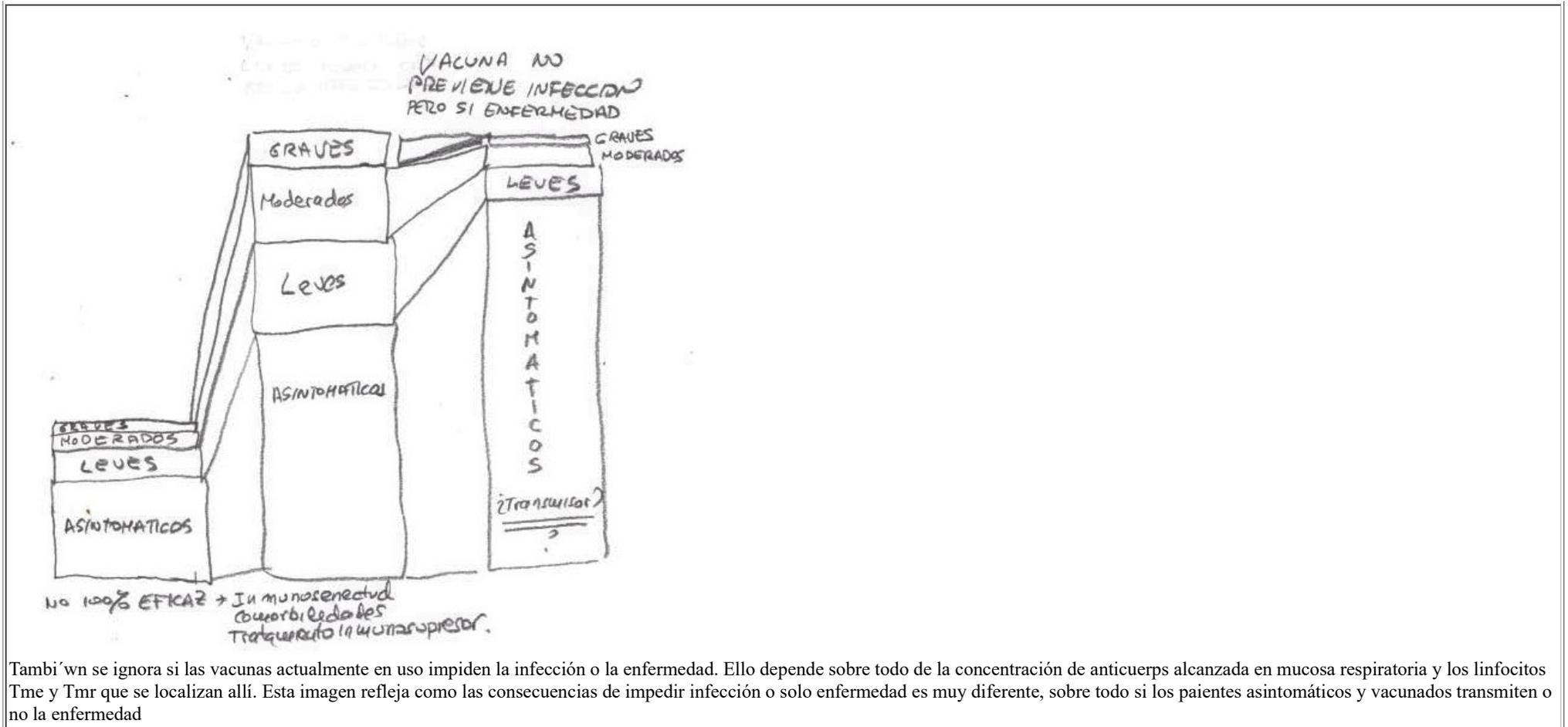
- Acorta el tiempo de presencia de vacuna atenuada en organismo, lo que impide que Bm contacte con microorganismo atenuado si una única dosis
- Dificulta infección y por tanto generación de cuerpos apoptóticos y generación de Tm CD8+

Dificultades a los que se enfrentan las vacunas	Mecanismos de protección frente a re-infecciones no claros	Ciclo vital que implica gran variabilidad antigénica	Presencia de mutaciones durante infección con quasi-especies	Muchos serotipos	Reacción cruzada entre serotipos puede implicar gravedad en re-infecciones
	Hongos y Helmintos	Protozoos, hongos,	HIV, Hepatitis C	Estreptococo	Dengue

Tipo de Vacuna y mecanismo que se previene con la vacunación	Vacunas comercializadas
Virus	
Neutralización durante viremia o inhibición de la viremia	Sarampión, Fiebre amarilla, varicela, rubeola, parotiditis, poli, patitis A, Hepatitis B, Encefalopatía japonesa,
Replicación en mucosa	Gripe, Rotavirus
Mucosa e invasión de piel	Papilomavirus
Invasión neuronal	Rabia
Reactivación en neuronas	Zoster
Bacterias	
Bacteriemia	Hemofilus Influenza, Meningococo B, Neumococo, Fiebre tifoidea
Replicación en mucosa	Tosferia (pertussis), Fiebre Tifoidea (typhoid)
Neutralización de la toxina	Difteria, tétanos. tosferina, cólera, antrax
Replicación en macrófagos	Tuberculosis



Tras la primoinfección o vacunaciones se generan CPVMLm que producen anticuerpos durante años. Sin embargo no todas las infecciones ni las cavunas son capaces de generar estas células en todos los pacientes. Es común que la concentración de anticuerpos vaya decreciendo. En algunas infecciones se ha logrado determinar la concentración de anticuerpos neutralizantes suficientes para prevenir el desarrollo de una segunda enfermedad clínica. En COVID-19 ese dato se ignora. En ocasiones (como en hepatitis B) la ausencia de anticuerpos neutralizantes detectables no implica susceptibilidad. Ello se debe al largo periodo de incubación de la enfermedad que permite que los linfocitos Bm generados con la vacuna (más longevos que las CPVMLm) se conviertan en CPVMLm y protejan de la enfermedad. Ello no ocurre en otras infecciones de periodo de incubación más corto en donde el tiempo que tardan los Bm en diferenciarse es suficiente como para que se desarrolle una enfermedad clínica.



VACUNAS VIVAS ATENUADAS

CARACTERÍSTICAS:

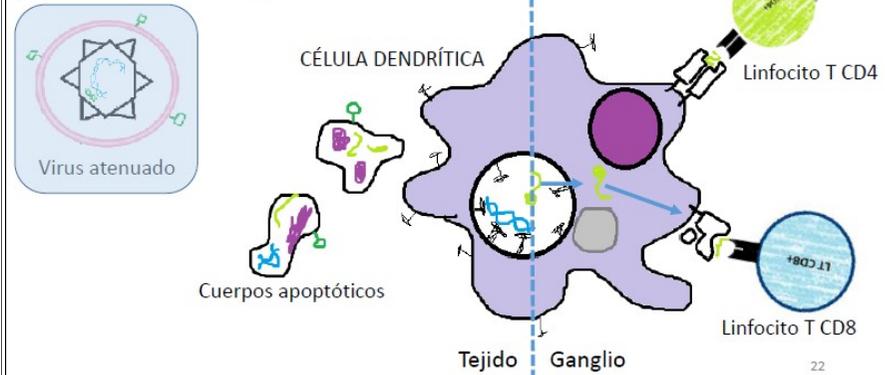
- Se pueden utilizar en mucosas para obtener concentraciones de IgA en la luz de órganos y sistemas
- Generan linfocitos T CD8+ efectoros que se convierten en memoria tras la inmunización ya que produce infecciones y cuerpos apoptóticos (**capacidad de presentación cruzada de antígenos microbianos**).
- También genera linfocitos TH1. Ello hace que sean utilizadas en la prevención de infecciones por microorganismos intracelulares (virus, bacterias y protozoos) por producción IL-12 por células dendríticas o macrófagos que notan presencia de RNA/DNA bacteriano y moléculas en citoplasma por receptores NOD.
- Se generan linfocitos T memoria capaces de generar preferentemente respuesta TH1 y TH2 tras reinfección.
- Se suelen dar en una única dosis y sin adyuvantes dado que permanece tiempo en el organismo y contiene PAMPs.
- Se utiliza microorganismos atenuados (de baja virulencia). Pueden ser microorganismos que infectan otras especies, obtenidos por pases in vitro o utilizando virus poco virulentos (vectores) en los que se introduce DNA que codifica proteínas de microorganismos virulentos contra los que genera anticuerpos o linfocitos T específicos (vectores recombinantes).
- **La existencia de anticuerpos maternos en el niño induce la rápida eliminación del microorganismo, impidiendo la generación de linfocitos T CD8+ efectoros (no hay infección, ni generación de cuerpos apoptóticos ni presentación cruzada) o de células plasmáticas de vida media larga tras una única dosis. Si la inmunización debe realizarse pronto, se puede inyectar varias dosis de vacunas atenuadas (perros).**

VACUNAS – ATENUADA

SEROTIPOS QUE CONTIENE:

Uno o más

Administrada en mucosas genera anticuerpos con **reactividad cruzada** para otros serotipos

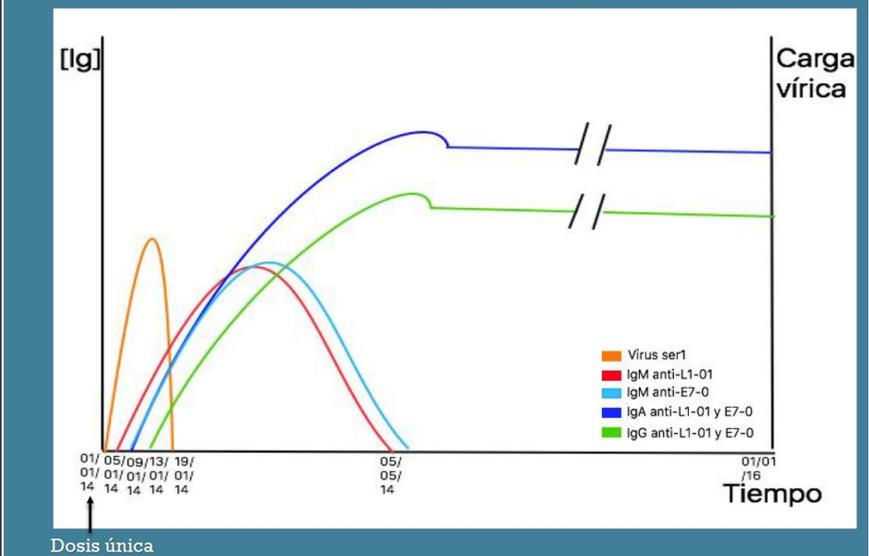


Las vacunas atenuadas no suelen tener muchos serotipos, pero sí puede contener tres o cuatro, generando anticuerpos específicos frente a cada serotipo

- Polio Sabin: Contiene Tres seropos
- Dengue: Contiene cuatro serotipos

Las vacunas atenuadas suelen generar respuestas T que dan reacción cruzada entre serotipos

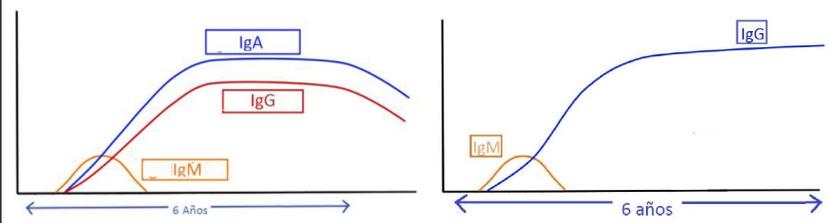
ANTICUERPOS ANTI-VIR1 TRAS LA VACUNACIÓN



Estas vacunas se pueden administrar en mucosas o en piel

ADMINISTRACIÓN EN PIEL/MUCOSAS

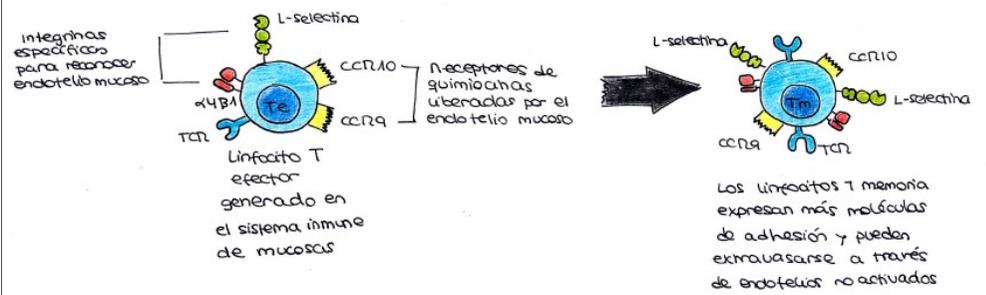
PIEL (ATENUADA)		MUCOSA (ATENUADA)	
VENTAJAS	INCONVENIENTES	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Formación de IgG (extravasación a cérvix)	NO se genera IgA	Formación de IgG e IgA	Vida media más corta de estas células plasmáticas
Menos dosis	NO células plasmáticas que aniden en lámina propia	Células plasmáticas en lámina propia	Necesarias más dosis
	NO linfocitos TCD8 que extravasen SIN INFLAMACIÓN a lámina propia y luz del cérvix al no expresar CCR9 ni CCR10	Formación de CD8 que se extravasas SIN INFLAMACIÓN y pueden quedarse en lámina propia o en luz de cérvix (MUY IMPORTANTE) por expresar CCR9 y CCR10	



1. Vacuna atenuada, vía oral

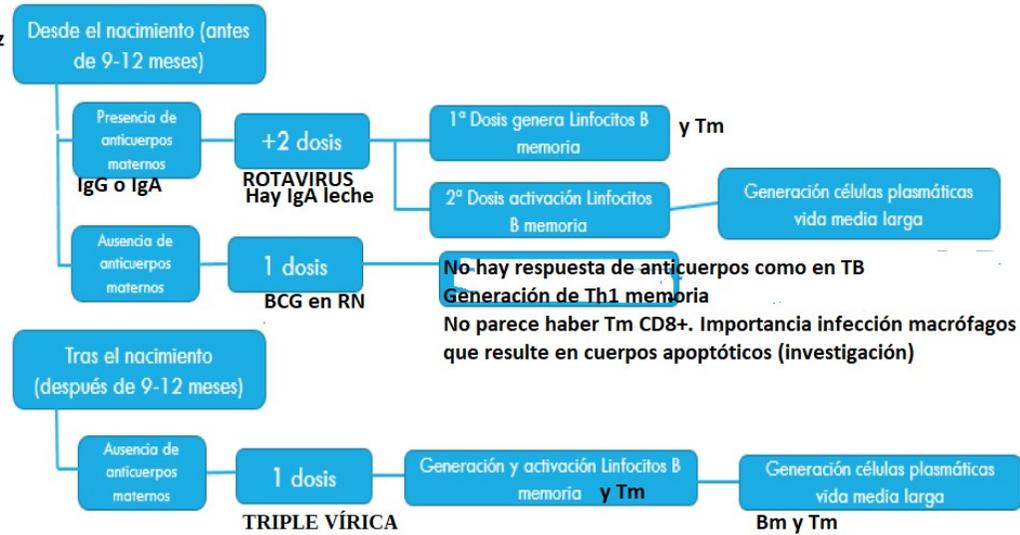
2. Vacuna atenuada, vía parenteral

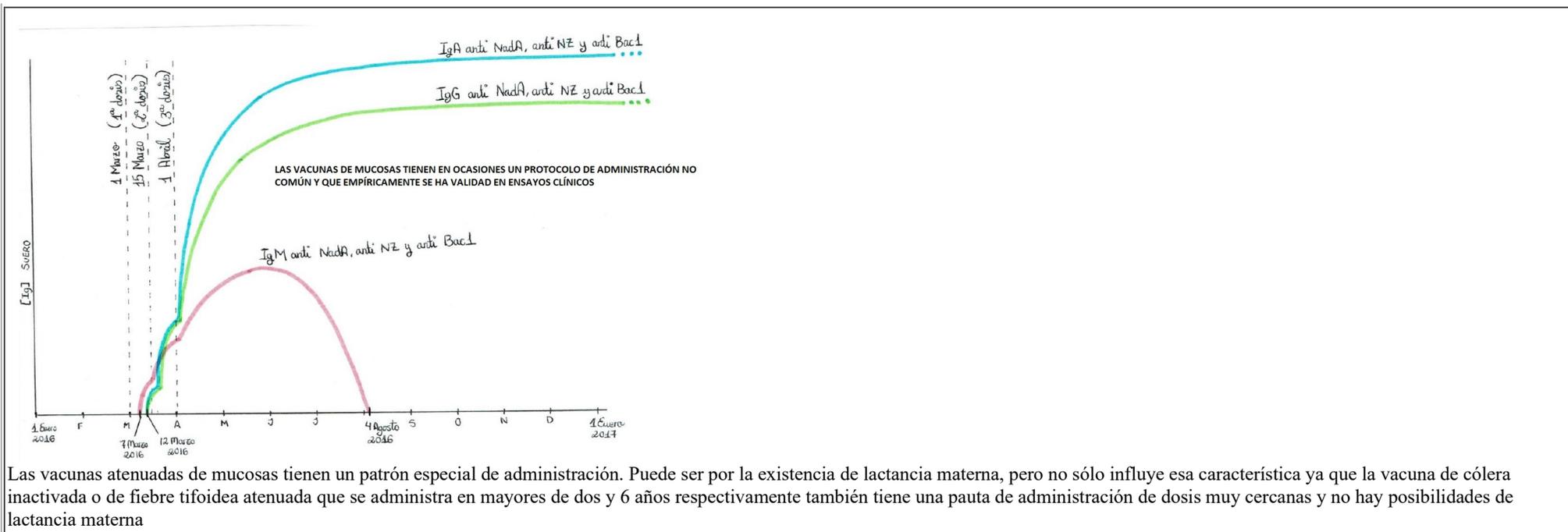
Ventajas de la administración en mucosa



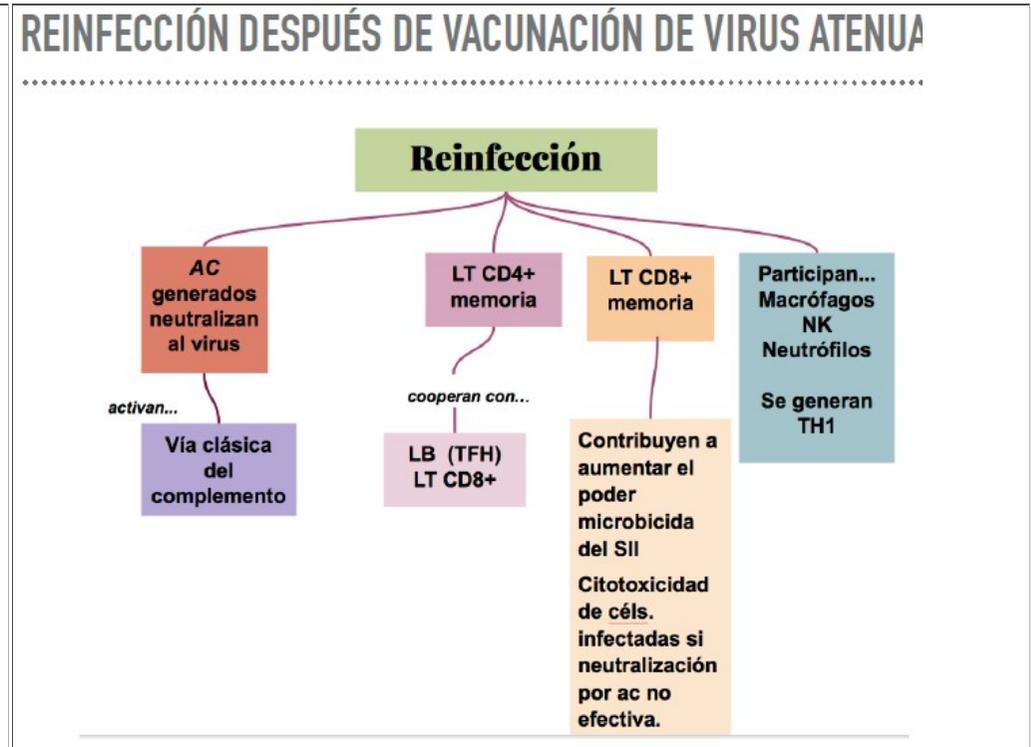
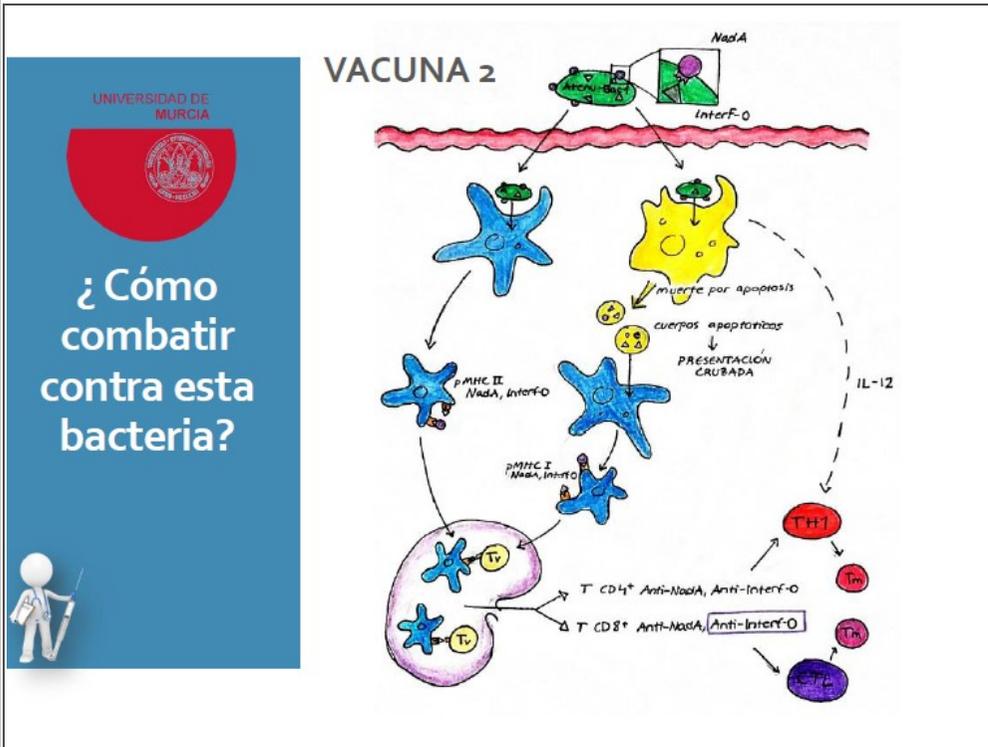
VACUNA ATENUADA

- ❖ Virus debilitado incapaz de desencadenar la enfermedad
- ❖ No requiere Adyuvantes (presenta PAMPs)
- ❖ Empleo en función de factores maternos (anticuerpos maternos)
- ❖ Se puede aplicar en mucosas
- ❖ Administrada en piel **si no se necesita IgA en luz**





Las vacunas atenuadas de mucosas tienen un patrón especial de administración. Puede ser por la existencia de lactancia materna, pero no sólo influye esa característica ya que la vacuna de cólera inactivada o de fiebre tifoidea atenuada que se administra en mayores de dos y 6 años respectivamente también tiene una pauta de administración de dosis muy cercanas y no hay posibilidades de lactancia materna



Calendario infantil de vacunación de Rumanía

Calendario infantil de vacunación de Rumanía

Vacunas	Calendario
Bacilo Calmette Guérin (BCG)	Recién nacido
Difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTPa)	2, 4, 6, 12 meses; 4 años
Tétanos y difteria dosis infantil (DT)	14 años
Polio Oral (VPO)	2, 4, 6, 12 meses; 9 años
Hepatitis B (Hep B)	0, 2, 6 meses
Triple vírica: sarampión, rubeola y parotiditis (TV)	12-15 meses; 7 años

Calendarios infantiles de vacunación europeos

La vacuna atenuada BCG se usa para prevenir infecciones graves por la micobacteria tuberculosa. Como no hay anticuerpos maternos se puede inyectar des del nacimiento. En España no está en calendario vacunal porque los niños vacunados tienen una prueba de Mantoux positiva, dado que los linfocitos T memoria anti-BCG reconocen tuberculina. Ante este problema se han generado pruebas que detectan la secreción de IFN-gamma por linfocitos T memoria in vitro tras

Calendario vacunal en Canadá

Vaccine ▼	Age ►	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19-23 months	2-3 years	4-6 years
Hepatitis B ¹	HepB	HepB	HepB	See Hepatitis A	HepB	HepB	HepB	HepB	HepB	HepB Series		
Rotavirus ²			Rota	Rota	Rota							
Diphtheria, Tetanus, Pertussis ³			DTaP	DTaP	DTaP			DTaP				DTaP
Haemophilus influenzae type b ⁴			Hib	Hib	Hib ⁴		Hib			Hib		
Pneumococcal ⁵			PCV	PCV	PCV		PCV					PCV PPV
Inactivated Poliovirus			IPV	IPV			IPV					IPV
Influenza ⁶								Influenza (Yearly)				
Measles, Mumps, Rubella ⁷								MMR				MMR
Varicella ⁸								Varicella				Varicella
Hepatitis A ⁹								HepA (2 doses)				HepA Series
Meningococcal ¹⁰												MPSV4

Recommended age range
Catch-up immunization
Certain high risk groups

estimulación con un extracto de micobacteria al que no responden linfocitos T memoria anti-BCG.

Atenuación de virus por cultivo en células animales

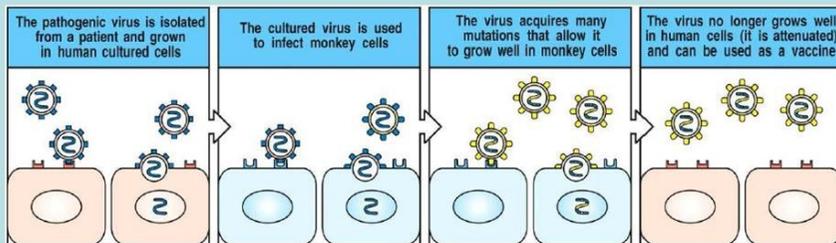
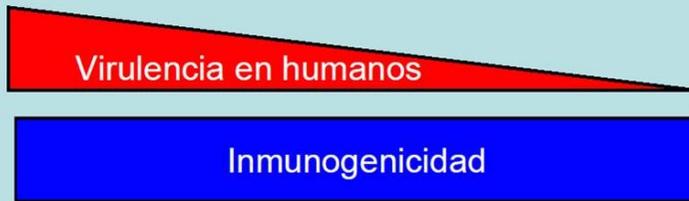


Figure 14-24 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005



Hay diversas maneras de lograr microorganismos atenuados. En este ejemplo se logran cultivando virus humanos en células de mono. Para infectar células de mono los virus deben mutar. A veces esa mutación les hace perder parcialmente la capacidad de infectar células humanas, pasando de ser un microorganismo virulento a uno atenuado.

Una vacuna introducida recientemente es la de rotavirus. Como es un virus que infecta sistema digestivo, debe ser atenuada. Como es un virus RNA en que cada gen está codificado por un RNA en una cadena aislada, se han generado virus por RE-ASOCIACIÓN, en donde los antígenos de la superficie de rotavirus humano se han empaquetado en virus parecidos que no son virulentos en humanos. Así se consiguen virus atenuados por reasociación. [Animación RE-ASOCIACIÓN GRIPE](#) Se dan tres dosis para proteger de la enfermedad de manera empírica. Probablemente se necesiten tres dosis para prevenir eliminación del microorganismo por anticuerpos IgA de la madre durante lactancia. Lo mismo ocurre con la vacuna de polio oral. En España la vacuna de polio utilizada es inactivada y se inyecta en piel. Ello se debe a que el virus de la polio pasa a sangre, y este paso es necesario para provocar la enfermedad. Los anticuerpos de isotipo IgG previenen la enfermedad, aunque no la infección digestiva.

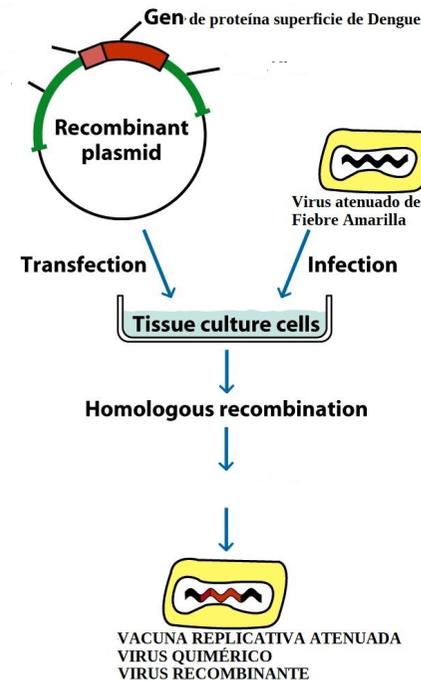
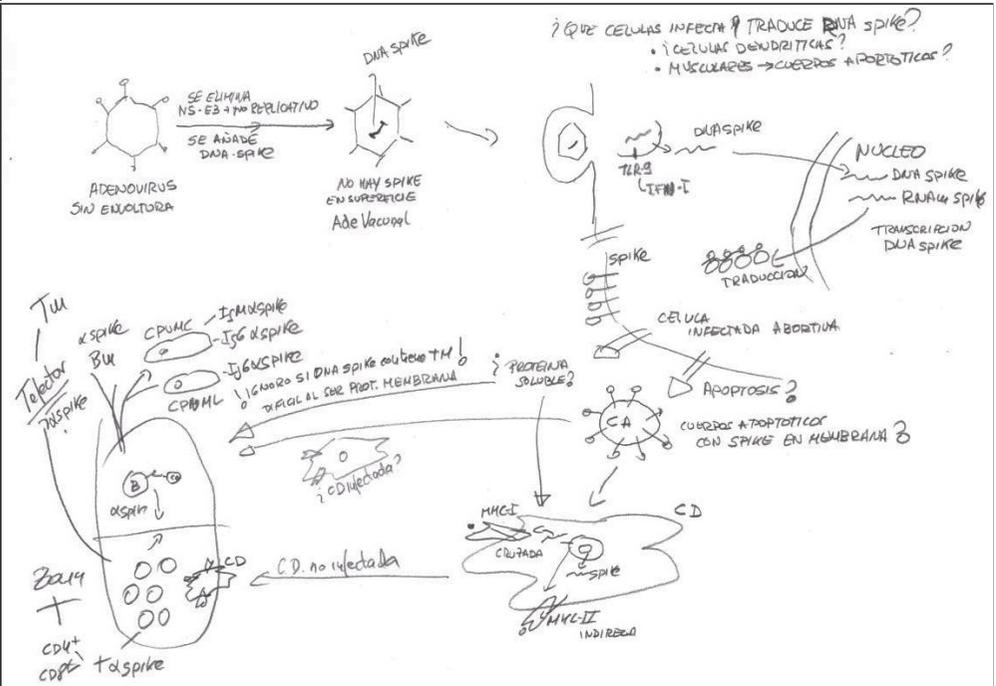


Figure 19-8 part 2 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition © 2007 W.H. Freeman and Company

VACUNAS DE VECTORES. Se está intentando obtener microorganismos atenuadas al analizar su genoma y eliminar moléculas implicadas en virulencia, pero que no son reconocidas por el sistema inmune. Así se preserva la inmunogenicidad disminuyendo la virulencia.

- **La vacuna de Dengue** recientemente comercializada y que ha tenido grandes problemas por el fenómeno de aumento de la infectividad mediada por anticuerpos, se han creado **virus quiméricos**, en donde una proteína de superficie de los serotipos de Dengue se introduce en el genoma de la vacuna de fiebre amarilla
- **Una de las dos vacunas de rotavirus** también es un virus quimérico en donde las proteínas de superficie del rotavirus que infecta humanos se han incluido en un rotavirus que infecta



En las vacunas de adenovirus modificados se administra intramuscularmente un adenovirus al que se ha eliminado su capacidad de replicación y que puede infectar de manera abortiva diferentes estirpes celulares. Como es un virus DNA sin envoltura los virus NO expresan la proteína spike en su superficie. Su producción solo se realiza en células infectadas en donde el DNA de spike es transportado a núcleo, transcrito a RNAm y traducido a proteína. Tanto el DNA como el RNA puede ser reconocido por receptores vesiculares y citoplásmicos lo que induce la liberación de citoquinas, IFN-I y entrada en muerte celular. Las células dendríticas pueden ser infectadas por el virus o bien internalizar cuerpos apoptóticos. En ambas situaciones puede hacer sinapsis inductora con linfocitos T anti-spike tanto CD4+ como CD8+ (la vía exógena permite la generación de ambos complejos pMHC así como la internalización de cuerpos apoptóticos). La llegada de spike a la zona B de bazo se puede hacer en forma de cuerpos apoptóticos o en la membrana de macrófagos que hayan internalizado el RNA. Por ello se pueden generar todas las células efectoras del sistema inmune específico. La segunda dosis permitirá la generación de CPVMLm.

Mecanismo de atenuación	Por pases en laboratorio y adaptación (cepas)	Reagrupamiento de virus (RNA en varios fragmentos) con cepas no patógenas (rotavirus, gripe)	Vectores	Combinada vectores 'DNA libre, subunidades proteicas
Ejemplos	Triple vírica Varicela Fiebre amarilla Viruela	Rotavirus gripe	Vacuna de Dengue. Contiene varios serotipos. El DNA de la proteína de superficie de Dengue se introduce en vacuna de fiebre amarilla (virus relacionado)	No disponibles

VACUNAS NO REPLICATIVAS

- Se necesita la adición de adyuvantes
- Son las vacunas de elección para microorganismos en lo que se busca únicamente la generación de células plasmáticas de vida media larga con efecto opsonizante y/o neutralizante.
- Se suelen necesitar varias dosis para generación de células plasmáticas de vida media larga ya que el antígeno se elimina rápidamente. Los adyuvantes con función "depot" impiden su degradación, lo que permite que algunas vacunas no vivas generen células plasmáticas de vida media larga con una sola dosis.
- Se pueden utilizar el microorganismo inactivado (muerto) o subunidades de él. Cuando las proteínas del microorganismos se obtienen tras introducir DNA del microorganismos virulento en una levadura se denominan vacunas recombinantes (HbsAg)
- Se puede inmunizar con esta vacuna desde la infancia. Los anticuerpos maternos NO influyen en la respuesta a estas vacunas.
- Se están intentando generar vacunas no vivas que activen linfocitos T CD8+ (vacunas DNA, ISCOM) pero son experimentales sin uso clínico.
- Todas las vacunas incluidas en el calendario vacunal infantil de Murcia son NO VIVAS, excepto la triple vírica (sarampión, rubeola y paperas).
- Previene la infección por microorganismos que en individuos susceptibles puede provocar infecciones crónicas (VHB, Papiloma virus)
- MEJOR RESPUESTA si el antígeno está agregado, simulando la estructura original del virus con muchos epítopos (aunque no sea de alta organización). Son los denominados CAPSÓMEROS o VIROSOMAS (<https://es.wikipedia.org/wiki/Virosoma>).
- No hay buenos adyuvantes para respuesta inmune de MUCOSAS. Por ello no se utilizan vacunas atenuadas para generar IgA que esté en la luz de órganos i sistemas. Sin embargo puede proteger algunas mucosas a través de la producción de IgG (genito urinario en papiloma virus).
- No existe cuerpos aPoptóticos ni presentación cruzada del antígeno, por lo que no hay generación de linfocitos T CD8+ efectoros ni memoria
- No suelen generarse respuestas TH1, aunque algunos adyuvantes la favorecen.
-

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Mutagrip

Virus de la gripe (fraccionados, inactivados) de las siguientes cepas*:

Cepa derivada de A/California/7/2009 (H1N1): (NYMC X-179A)
 15 microgramos HA**

Cepa similar a A/Perth/16/2009 (H3N2): (NYMC X-187)
 derivado de A/Victoria/210/2009 15 microgramos HA**

B/Brisbane/60/2008 15 microgramos HA**

Por dosis de 0,5 ml

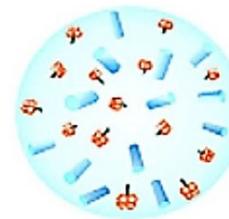
* cultivados en huevos de gallina embrionados procedentes de pollos sanos

** hemaglutinina

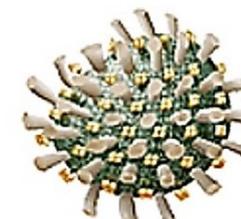
Vacunas polivalentes. Varias cepas de virus, en este caso de la gripe. Se consideran serotipos. Aquí los antígenos son proteicos.

12. VACUNAS

UNIVERSIDAD DE
MURCIA



VACUNA DE SUBUNIDADES



VACUNA REPLICATIVA (atenuada)

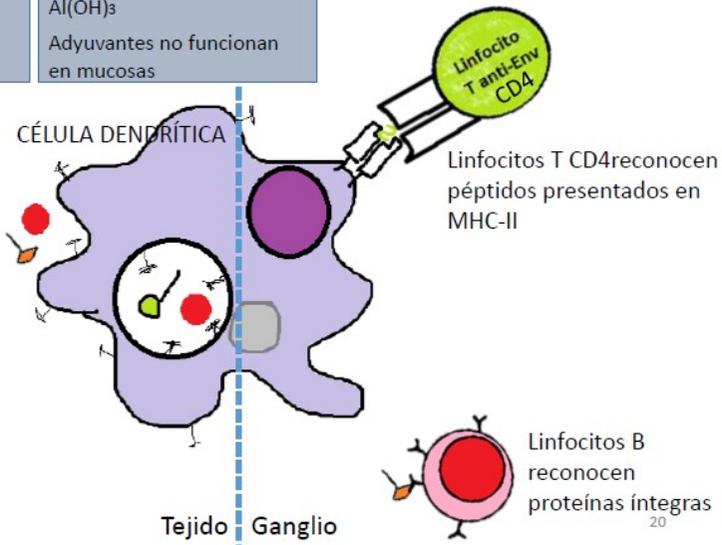
VACUNAS – DE SUBUNIDADES

SEROTIPOS QUE CONTIENE:

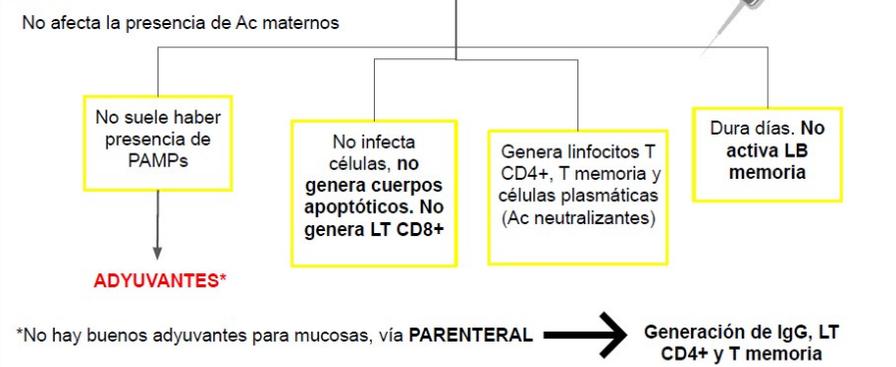
Env01
Env03
Env07
Env10

ADYUVANTES

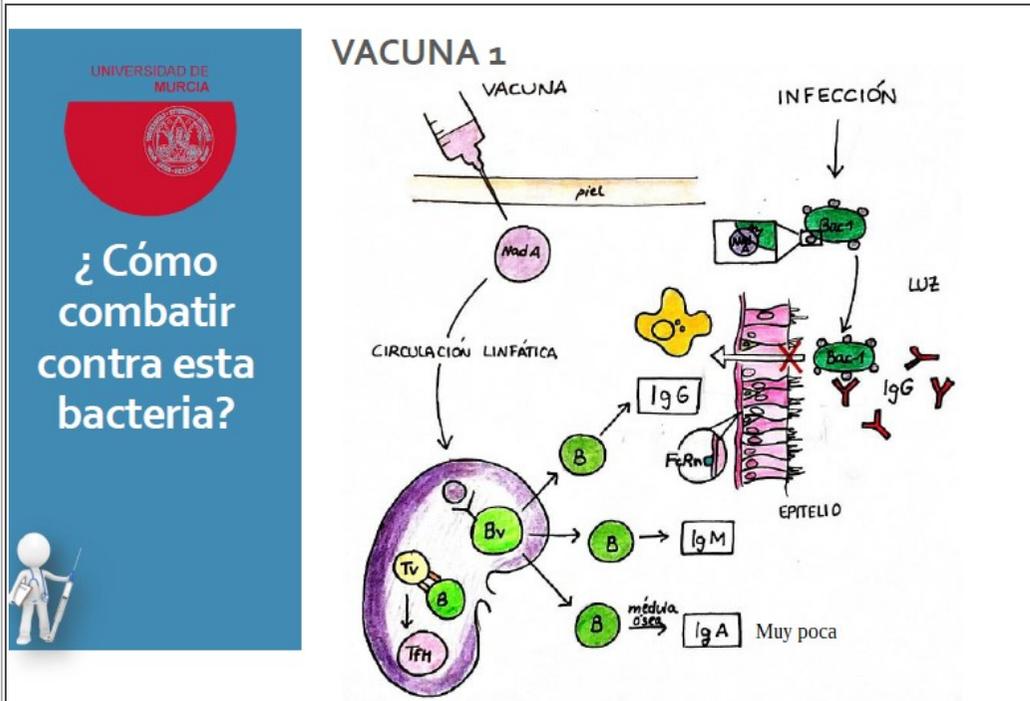
Necesita adyuvantes
Al(OH)₃
Adyuvantes no funcionan en mucosas



5. Vacuna no replicativa



Se puede vacunar desde poco después el nacimiento (dos meses)
Necesita adyuvantes. Sólo se puede aplicar en piel
Necesita varias dosis para generar CPVMLm. No se produce IgA, pero sí IgM e IgG
Los anticuerpos puede favorecer fagocitosis, neutralizar virus, matar células infectadas por ADCC, etc.



VACUNA DE SUBUNIDADES

Funciones:

- Generación IgG → neutralizar virus

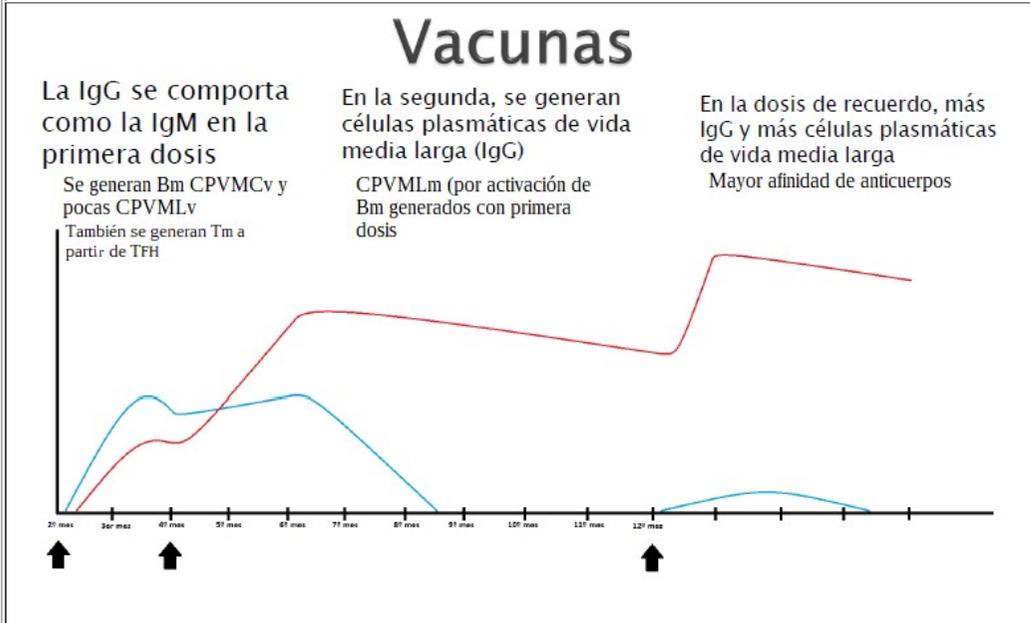
En caso de reinfección:

- Citotoxicidad mediada por anticuerpo
- Citotoxicidad mediada por complemento

Se forman anticuerpos anti-Vir1 anti-gp100

Aquí se desarrollan diferentes funciones de los anticuerpos preformados en individuos vacunados al generarse CPVMLm

La IgG puede llegar a la luz de sistema respiratorio o fluido vaginal al ser transportado por receptores FcRn

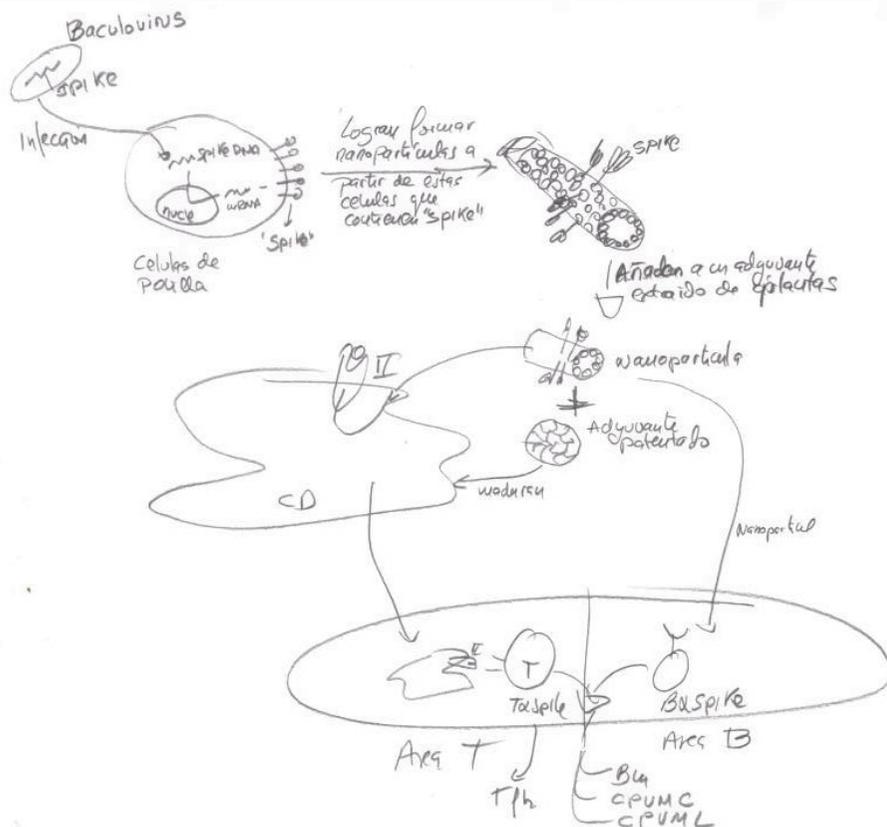


Esta gráfica también ha sido mostrada en el capítulo 9. Muestra como la diferenciación de linfocitos B vírgenes a célula plasmática se ve inhibida cuando el receptor de antígeno y el receptor Fc-gamma reconoce el mismo inmunocomplejo.

Esta inhibición NO es importante en la respuesta a vacunas NO REPLICATIVAS (de subunidades, microorganismos inactivados, etc.) pudiéndose vacunar en presencia de

anticuerpos maternos.

- Parece tener importancia en la inhibición de la respuesta a antígenos Rh en hematies opsonizados con anti-Rh el tamaño del hematie (grande y que se denomina particulado) y el número de moléculas de IgG unidas. Con antígenos más pequeños (vacunas) esta inhibición no parece tener efecto
- Incluso la presencia de anticuerpos de isotipo IgG en tejidos puede beneficiar la respuesta de Tv al favorecer la internalización de la vacuna por células dendríticas e incluso el transporte del antígeno a la zona B de bazo en forma de inmunocomplejos o unido a la membrana de macrófagos. Recordar que las células endoteliales tienen receptores FcRN que explican existencia de IgG en tejidos no inflamados en pequeñas concentraciones.

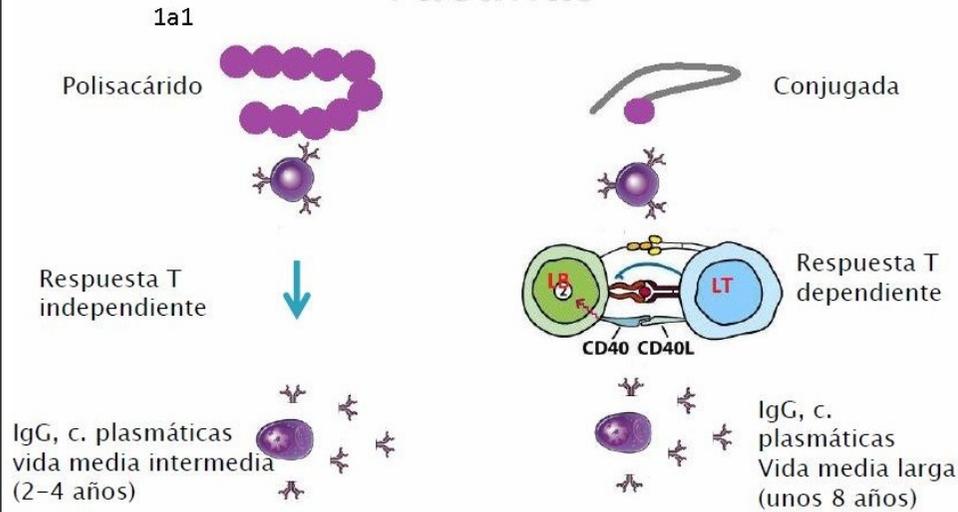


La vacuna de proteínas próxima a su autorización forma una nanopartícula que se mezcla con un adyuvante derivado de próxima. La nanopartícula contiene una estructura con un elevado número de proteínas spike y está obtenida a partir de células eucariotes infectadas con un baculovirus al que se ha integrado DNA de spike. La nanopartícula puede ser internalizada por dendríticas que la procesan en forma de complejos pMHC-I y legar íntegra a la zona B de bazo. Con ello se pueden producir CPVMC,

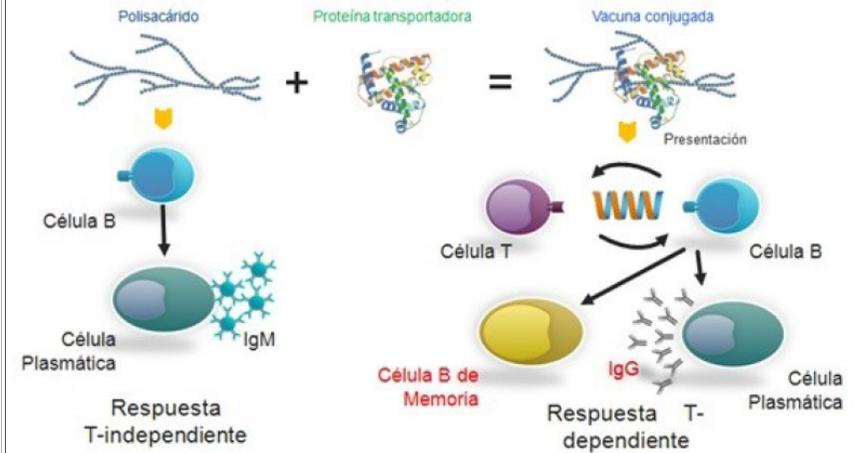
CPVML y Bm. En la segunda inmunización se produciría la generación de CPVMLm anti-spike

VACUNAS FRENTE A POLISACÁRIDOS DE LA CÁPSULA

Vacunas



VACUNA DE POLISACÁRIDOS FRENTE A CONJUGADA



Este concepto de **hapteno-carrier** se utiliza en vacunas en donde se pretende obtener anticuerpos contra Hidratos de Carbono de la cápsula de bacterias. Se unen de manera covalente el oligosacárido que se repite de manera masiva a lo largo de la cápsula a una proteína carrier, en este caso toxoide (el antígeno es el complejo polisacárido-toxoide). Los linfocitos B anti-polisacárido reciben cooperación de linfocitos T que reconocen complejos pMHC-II en donde el péptido proviene del toxoide, y también es específico contra el complejo antigénico hapteno-carrier

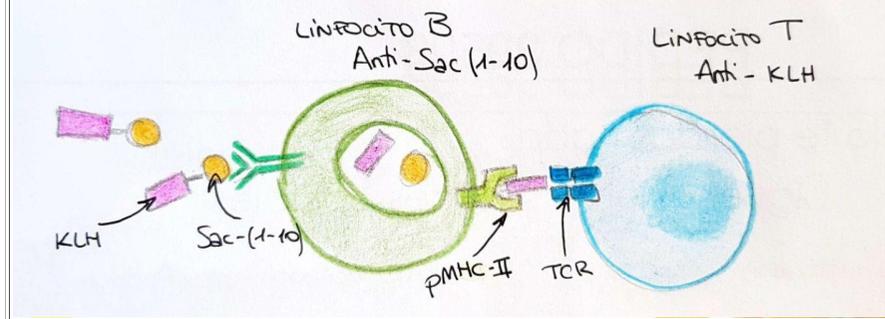
[Animación en flash](#)

[Otra imagen de este mismo proceso](#)

	Vacuna polisacáridos	Vacuna Conjugada
Mayor eficacia en protección a bacterias con muchos serotipos	Si, porque es más fácil introducir mayor cantidad de serotipos.	No tantos serotipos
Se generan linfocitos B memoria	No	Si
Cooperación T:B	No, porque los linfocitos T no pueden reconocer los polisacáridos. Por ello, se produce una respuesta T-independiente.	Si, porque los linfocitos T pueden reconocer péptidos del toxoide presentados en complejos pMHC-II.
Células plasmáticas de vida media corta secretoras de IgM e IgG	Si	Si
Células plasmáticas de vida media intermedia	Secreción de IgG en >60	No
Células plasmáticas de vida media larga.	No En mayores de 60 años IgG permanece 3-4 años	Si, tras varias inmunizaciones se puede lograr protección eficaz a lo largo de la vida.
Se pueden dar en niños de 2 meses de edad	No, porque estas vacunas solo se dan a partir de los 2 años de edad, puesto que si se administra antes de esta edad no responde la vacuna eficazmente.	Si, es importante porque estos niños tienen mayor riesgo de contraer infecciones por la inmadurez de su sistema inmune.
Participan los linfocitos B (MZ-like) MZ, B1?	Si	No B2
Adyuvantes	No hay porque no se requiere maduración de células dendríticas.	Si hay para la maduración de células dendríticas.
Dosis	Una, no se suelen dar varias dosis porque la respuesta a una segunda inmunización es idéntica a la que tiene lugar en la primera inmunización.	Varias.

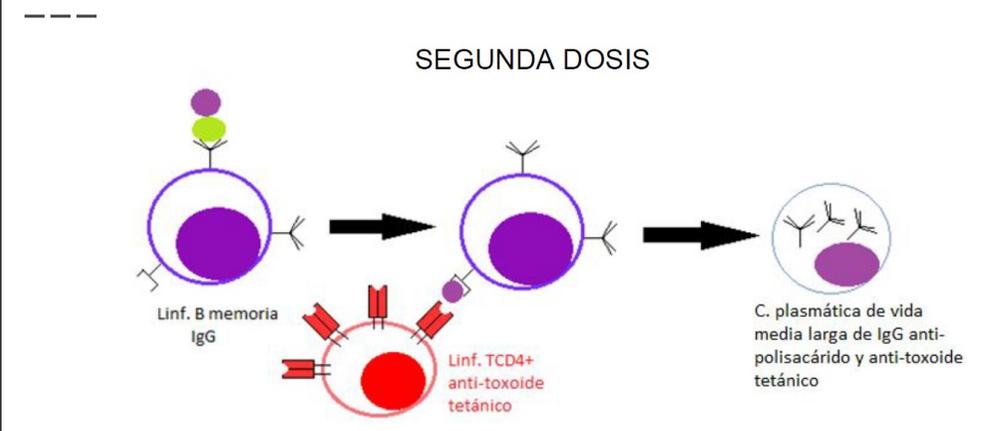
PRESENTACIÓN DEL CASO 2

- ★ Paciente con tipaje **A11,26; B8,27; DR4,R9** .
- ★ **Vacuna conjugada** 1 enero de 2014: polisacáridos de 5 de los 10 serotipos más virulentos + proteína vegetal KLH .



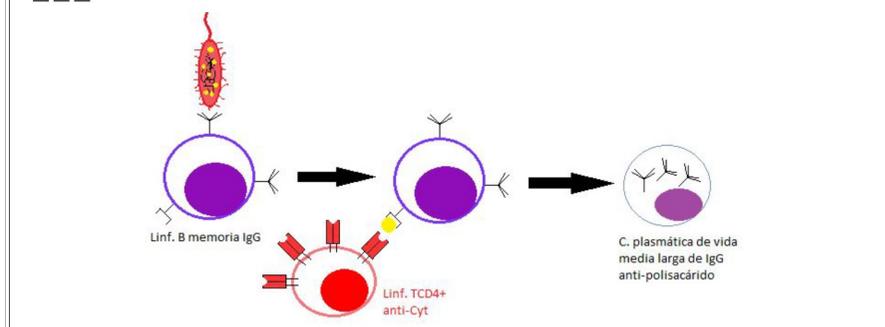
Los anticuerpos generados con esta vacuna útiles son los anti-polisacáridos que se unirán a la cápsula de la bacteria si infección en individuo vacunado. Los linfocitos B anti-polisacárido reciben cooperación de linfocitos T anti-proteína transportadora no humana unida al polisacárido.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA VACUNA



En la segunda dosis los linfocitos B memoria anti-polisacáridos se activan en CPVMLm. Los

B MEMORIA GENERADOS EN VACUNA



En la infección de un individuo vacunado, los anticuerpos preformados se unen a la cápsula e inducen la fagocitosis de la bacteria inmediatamente tras la infección (si bacteria entra por sistema respiratorio). Los linfocitos Bm generados con la vacuna anti-polisacárido pueden recibir cooperación de linfocitos T_v anti-bacteria generándose nuevas células Bm y

anticuerpos útiles son los anti-polisacárido

CPVMLm anti-polisacárido

En este ejemplo se pone de manifiesto la importancia de que los epítomos reconocidos por los linfocitos B y T formen parte de un antígeno multimolecular. En este caso el objetivo es lograr la producción de un hapteno NO INMUNOGENICO, es una molécula no propia sin epítomos repetidos y que carece de componente proteico. Hay linfocitos B capaces de interactuar con el hapteno, pero no pueden recibir cooperación T. Si el hapteno se une a una proteína "portadora" no propia de forma covalente, los linfocitos B anti-hapteno endocitarán el antígeno multimolecular hapteno-portador y podrán recibir cooperación de linfocitos T anti-portador. Si el hapteno y el portador se administran de forma no conjugada los linfocitos B anti-hapteno NO endocitarán la proteína "portadora" y no habrá cooperación T:B y no conversión a células secretoras de anticuerpos.

- Las vacunas conjugadas enseñan procesos importantes en producción de anticuerpos. En microorganismos con varios serotipos, la inmunización frente a un serotipo no protege frente a la infección frente a otro serotipo, ni en forma de infección natural ni en vacunas.
- Si la infección es natural, si un individuo se infecta con serotipo 1 y luego se re-infecta con serotipo 2, el paciente suele enfermar, aunque tenga linfocitos T memoria CD4+ que reconoce proteínas bacterianas o virales que no varían entre serotipos. Ello se debe a que los linfocitos B vírgenes tardan el mismo tiempo en transformarse en células plasmáticas si la colaboración se la dan linfocitos Tfh provenientes de linfocitos T vírgenes o memoria. La reactividad cruzada entre serotipos sí tiene importancia en linfocitos T residentes en tejidos CD4+ o CD8+. ya que se pueden activar en zona de infección.
- En las vacunas conjugadas NO hay linfocitos T memoria que reconozcan proteínas de la bacteria de la que proviene el polisacárido. Los toxoides se crean con toxinas de OTRAS bacterias. Ello no tiene importancia en la protección de la re-infección, causada por anticuerpos pre-formados que facilitan opsonización y fagocitosis mediada por complemento y anticuerpo. Sin embargo, es probable que los linfocitos B memoria anti-polisacárido se conviertan en células plasmáticas de larga vida aún cuando en la infección por el microorganismo la cooperación se la proporcionen linfocitos T vírgenes y NUNCA se activen los linfocitos T memoria anti-toxoide presente en la vacuna.
- **CONCLUSIÓN.** Los linfocitos B vírgenes y B memoria pueden recibir cooperación de linfocitos T vírgenes o memoria, sin que cambie mucho el tiempo en que tardan en convertirse en células plasmáticas.

VACUNA DE SOLO POLISACÁRIDOS

Se elimina del organismo antes de 12 días.



Hay dos comerciales. Muy útiles en mayores de 60 años dado que se produce cambio de isotipo y generación de CPVIM-Intermedia secretoras de IgG de origen incierto.

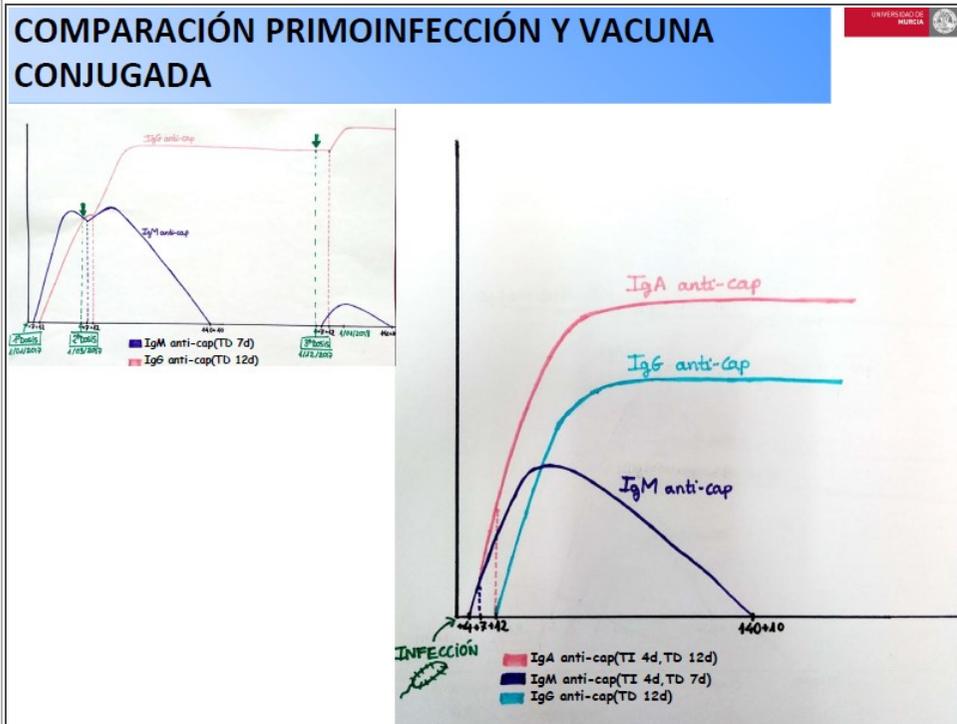
Aunque en principio estas vacunas se podrían administrar en mucosas ya que no necesitan adyuvantes y generaría secreción de IgA T.independiente, las dos comercializadas se inyectan en piel. Puede que sean degradadas rápidamente por enzimas, no he encontrado una explicación a la no administración en mucosas



Las vacunas de sólo polisacáridos contienen más serotipos que las conjugadas en el caso de la vacuna de neumococo.

Por ello se utilizan en mayores de 60 años.

Las vacunas de polisacáridos se utilizan únicamente para bacterias con muchos serotipos, dado que es más fácil introducir muchos serotipos en una vacuna de polisacáridos que en una conjugada (neumococo). No genera linfocitos B memoria, y por ello no se suelen dar varias dosis. Sorprendentemente en humanos se produce no sólo IgM sino IgG, y las células plasmáticas secretoras de IG pueden ser de vida media larga, pudiendo proteger al individuo durante varios años (hasta cinco). Desconozco por qué esto ocurre. Es una vacuna que se utiliza en pacientes inmunodeprimidos con bazo.



Con vacuna conjugada no se logra IgA anti-polisacárido

	Vacuna de Polisacáridos (T-independiente) Vía dérmica sin adyuvantes	Vacunas conjugadas (T-dependiente) Siempre en piel, nunca en mucosas
Ejemplos	<ul style="list-style-type: none"> • Meningococo A, C, W135, Y • Neumococo-23 serotipos • Salmonella Tiphy 	<ul style="list-style-type: none"> • Meningococo Serotipo C • Neumococo (13 serotipos) • Hemóphilus Influenza (serotipo b)
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor número de serotipos incluidos en la vacuna 	<ul style="list-style-type: none"> • Se puede inmunizar en menores de 2 años • Se producen células plasmáticas de vida media larga tras dos dosis que secretan IgG de alta afinidad • Puede proteger de enfermedad de por vida si correcta inmunización
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> • No es eficaz en niños menores de 2 años • No hay generación de respuesta secundaria (no se generan linfocitos B memoria). No hay anticuerpos con muchas mutaciones 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Menor número de serotipos incluidos en la vacuna
Necesidad de adyuvantes	NO (no se requiere maduración de dendríticas)	SÍ (con ello se logra maduración de dendríticas dado que vacunas conjugadas no contienen PAMPs)

Resultados inesperados	<ul style="list-style-type: none"> • Se produce IgG anti polisacárido • Los anticuerpos anti-polisacárido permanecen durante 2-5 años. Por ello en los apuntes aparece que se generan células de vida media intermedia. 	
Otras características	En teoría se podría administrar en mucosas dado que no se requieren adyuvantes ni maduración de dendríticas. Sin embargo las vacunas de polisacáridos en la práctica siempre se administra en piel ¿degradación?	

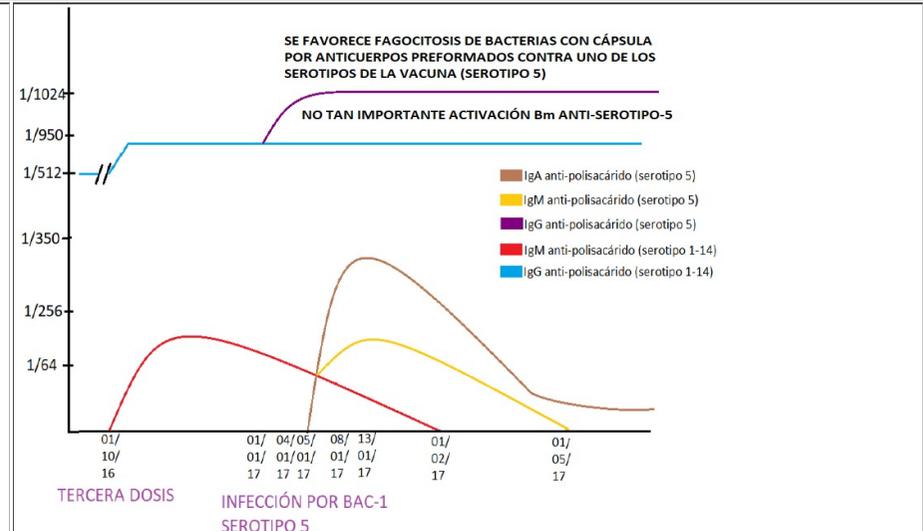
BENEFICIOS DE QUE PRIMAINFECCIÓN CON MICROORGANISMO VIRULENTO TENGA LUGAR EN PERSONAS VACUNADAS

Ventajas de estar vacunado

Importancia de existencia IgA si en mucosas a las que no llegue la IgG

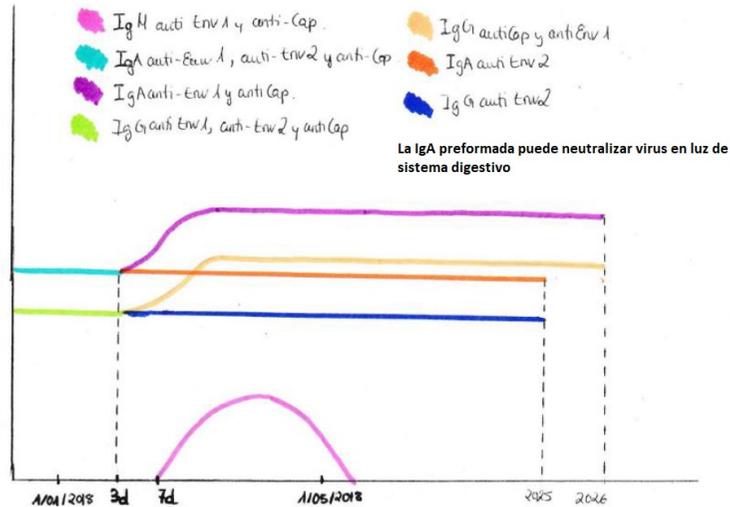
Linfocitos T	Linfocitos B
Linfocitos Th memoria	Linfocitos B memoria
Linfocitos T CTL memoria	Células plasmática de vida media larga secretoras de IgA ₁ IgG

Si virus los anticuerpos generados deben tener capacidad neutralizante



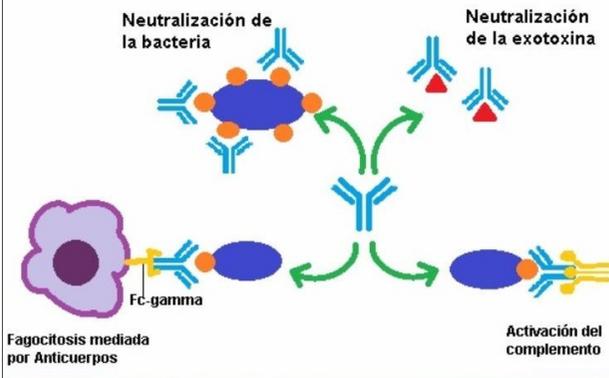
En individuos vacunados lo más importante es tener anticuerpos preformados gracias a la generación de CPVMLm durante la vacunación

IGs EN PACIENTE VACUNADO E INFECTADO CON ENVI



En las infecciones en donde la IgG no llega a la luz, es importante haber generado durante la vacunación CPVMLm que han cambiado el isotipo a IgA para poder contactar con el microorganismo en la luz del sistema digestivo por ejemplo

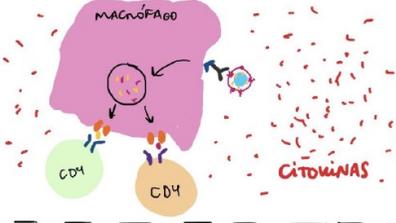
FUNCIÓN DE LOS ANTICUERPOS



VACUNA DE SUBUNIDADES

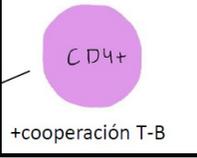
FUNCIÓNES DE LOS ANTICUERPOS

En infecciones virales. No necesario Vacuna replicativa

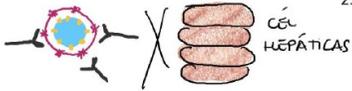


1. Macrófagos
 - Eliminar del medio.
 - Sinapsis efectora de Cd4 y secreción de citocinas.

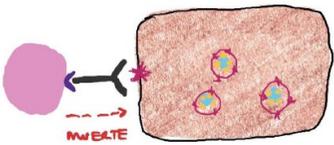
FUNCIÓNES DE



2. Neutralizarlo



3. Citotoxicidad mediada por anticuerpos
- Citotoxicidad mediada por complemento (complejo de ataque)



- ! DR9 / DR10
- ! A31 / A32 / B39 / B40
- ! pépt. CAP
- ! pépt. ENV

También los anticuerpos preformados presentes en sangre (de isotipo IgG, o IgA) son muy eficaces en la rápida eliminación del microorganismo, o en su caso, de células infectadas

VACUNA ATENUADA

EN INFECCIONES VIRALES

FUNCIÓNES DE TH1

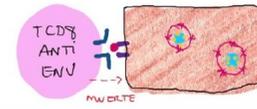
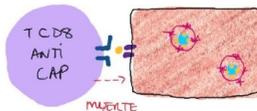


Tme: Lo hacen en horas
Tmc: En 2-3 días SE CONVIERTEN EN EFECTORAS

1. Capacitación de células dendríticas.
2. Sinapsis efectora con macrófagos → CITOKINAS
3. IFN gamma.
4. Matar células epiteliales o infectadas que expresen MHCII.

FUNCIÓN LINFOCITOS T CD8

Tme puede matar en horas células infectadas
Tmc tarda 2-3 días en convertirse en T efectoras



CITOTOXICIDAD de células hepáticas infectadas.

- ! DR9 / DR10
- ! A31 / A32 / B39 / B40
- ! pépt. CAP
- ! pépt. ENV

Además de anticuerpos preformados, es muy importante recordar la importancia de la existencia de Tme, Tmr y Tmc tras la vacunación con vacunas REPLICATIVAS. Los Tme y Tmr hacer sinapsis efectora en horas. Los Tmc deben hacer una sinapsis inductora previa, pero se generan T efectoras en tres días, en lugar de en 6-7 días, por lo que pueden hacer sinapsis efectora también de una manera rápida

VACUNAS

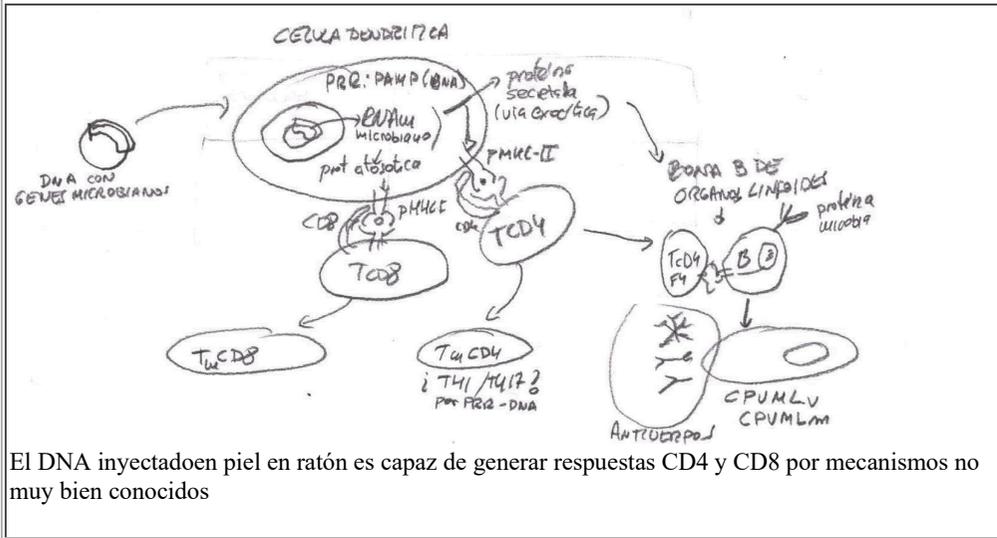
- Replicativa

LOS LINFOCITOS T DE VACUNAS REPLICATIVAS PUEDEN RECONOCER CÉLULAS INFECTADAS POR SEROTIPOS NO CONTENIDOS EN VACUNA

No es fácil hacer vacunas replicativas de varios serotipos, si bien existen en el caso de polio, Dengue y en una de rotavirus. Sin embargo debemos recordar que los linfocitos Tm pueden hacer sinapsis efectora con macrófagos que han fagocitado un microorganismo de otro serotipo o con células que están infectadas por otro serotipo ya que pueden reconocer complejos pMHC donde el péptido provenga de una proteína microbiana que no varíe entre serotipos o incluso con la proteína que varía si el péptido enclavado no ha variado

Otro ejemplo de como los pacientes vacunados pueden generar células T efectoras antimicrobianas antes que en no vacunados gracias a la existencia de Tme, Tnr y Tmc antimicrobianos generados con la vacuna atenuada

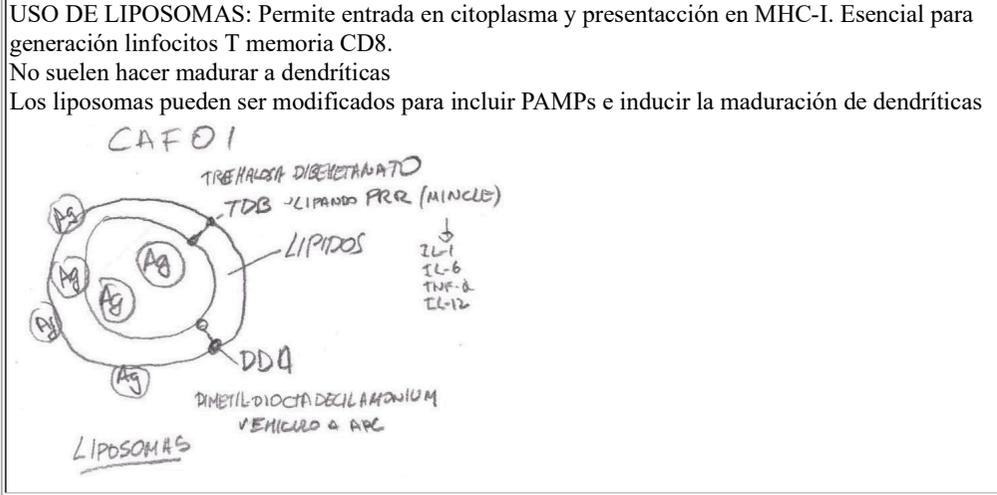
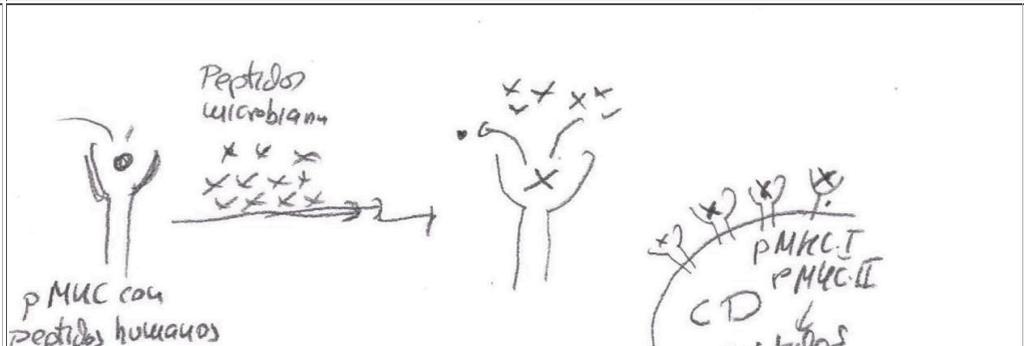
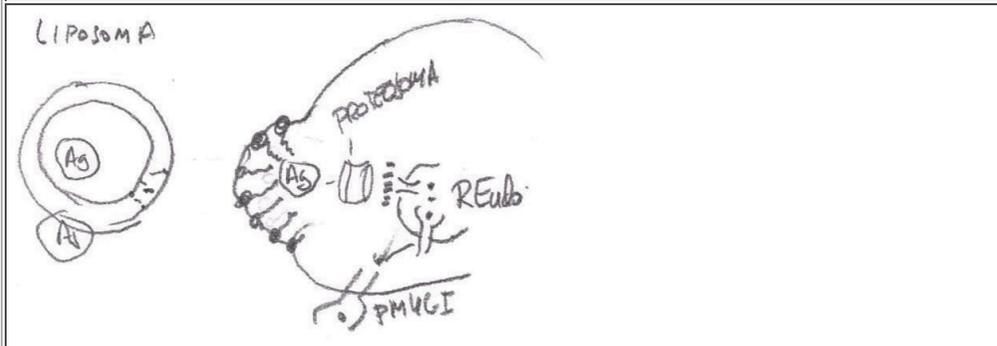
VACUNAS NO VIVAS EN EXPERIMENTACIÓN QUE INTENTAN GENERAR LINFOCITOS T CD8+ MEMORIA O LINFOCITOS TH1 MEMORIA.



Se aprecia como vacuna DNA son capaces de generar anticuerpos específicos frente a la proteína codificada en el DNA utilizado durante la inmunización.

En humanos no parece hacer madurar a dendríticas maduras y este tipo de vacunación es MENOS EFECTIVA.

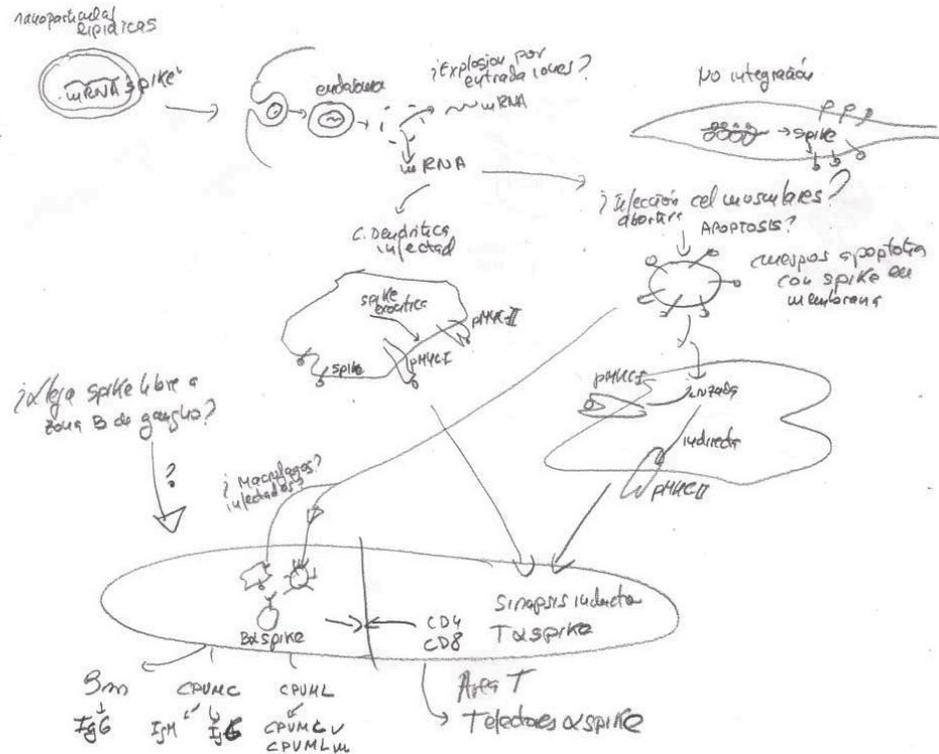
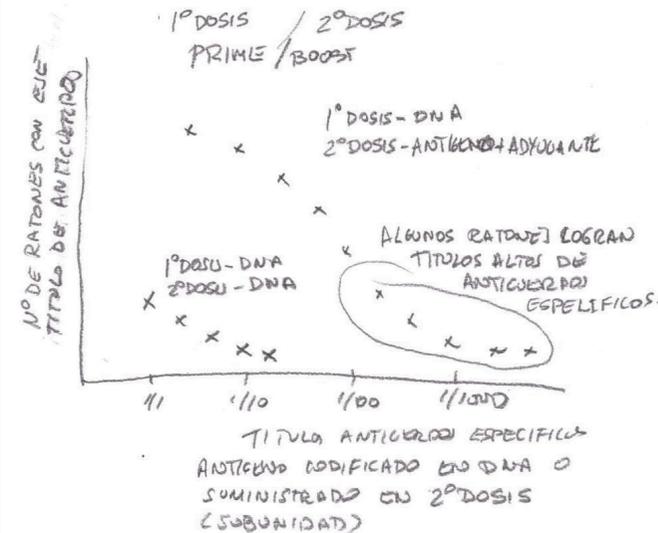
- Vacunas en las que se inyecta DNA. Este DNA es captado por células que lo transcriben a RNA que es traducido a proteínas. Las proteínas generadas quedan en citoplasma (generando complejos pMHC-I) y se secretan (generando complejos pMHC-II). Ello hace que se generen anticuerpos contra las proteínas secretadas y linfocitos T CD4+ frente a las que quedan en citoplasma. No funcionan en humanos.
- Vacunas en donde se inyecta el antígeno en una cápsula de lípidos. Los lípidos se fusionan con la membrana celular, liberando el antígeno al citosol, pudiendo generar complejos pMHC-I sin necesidad de que haya presentación cruzada. Son vacunas experimentales
- Vacunas secuenciales. Se inyectan de manera secuencial diferentes vacunas no vivas, por ejemplo subunidades y DNA. Se pretende con ellas generar mayor concentración de anticuerpos y generar linfocitos T CD8+. Se están utilizando en vacunas frente a VIH.



Vacunas en las que se inyectan péptidos que directamente se unen a moléculas MHC-I o MHC-II presentes en la superficie de células DESPLAZANDO los péptidos unidos previamente. Son vacunas experimentales con problemas dado que no hacen madurar dendríticas y sólo protegería a pacientes con alelos adecuados en los que se enclava el péptido inyectado. Se utilizarían péptidos que se unen a alelos frecuentes (por ejemplo A2)

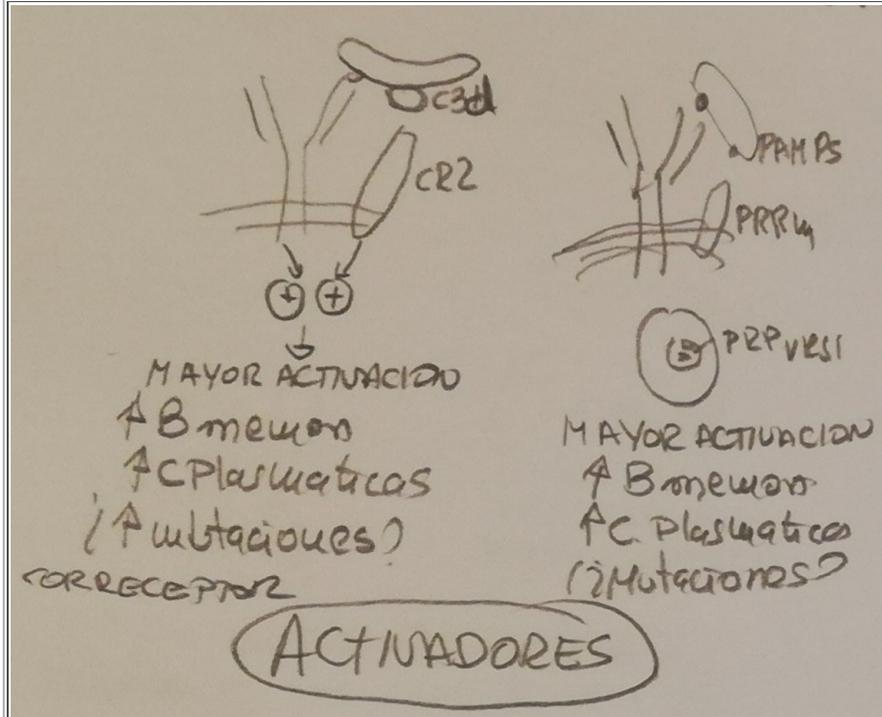
Para lograr títulos de anticuerpos adecuados en humanos se requiere re-inmunizar con la proteína completa. No es suficiente utilizar DNA como vacuna.

A este protocolo se le denomina **prime-boost**. Consiste en combinar dos tipos de vacunas. En la gráfica de la derecha se muestran algunos protocolos de ensayos clínicos de vacunas frente a VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) en donde se utilizan vectores (por ejemplo adenovirus que contiene genes que codifican proteínas del virus HIV) (4 dosis) con vacunas que contienen una proteína de VIG recombinante. Este protocolo es el único que ha logrado una baja protección en las vacunas frente a VIH (31% eficacia).



En las vacunas de RNAm se administra intramuscularmente una nanopartícula lipídica que es internalizada por endocitosis. Por un mecanismo no bien delimitado se libera a citoplasma el

RNA_m que codifica la proteína viral spike que se traduce en ribosomas de retículo endoplásmico por lo que se expresa la proteína en la membrana de la célula que ha internalizado la nanopartícula. El RNA es reconocido por PRR de vesícula y citoplasma lo que induce la producción de IFN y quizá la entrada en apoptosis de células susceptibles. Es posible que las células dendríticas endociten tanto la nanopartícula como cuerpos apoptóticos de células que lo hayan internalizado, haciendo la sinapsis inductora con linfocitos T anti-spike tanto CD4⁺ como CD8⁺ (la vía exocítica permite la generación de ambos complejos pMHC así como la internalización de cuerpos apoptóticos). La llegada de spike a la zona B de bazo se puede hacer en forma de cuerpos apoptóticos o en la membrana de macrófagos que hayan internalizado el RNA. Por ello se pueden generar todas las células efectoras del sistema inmune específico. La segunda dosis permitirá la generación de CPVLM.



Las vacunas NO REPLICATIVAS atenuadas suelen inducir una respuesta de anticuerpos excelentes, pero menores que las vacunas REPLICATIVAS. En la gráfica de la izquierda se muestra un ejemplo de una vacuna que no se ha conseguido, la del Virus Sincitial Respiratorio (RSV).

- La infección por el virus replicativo conduce a la presencia de DNA viral y ssRNA (RNA de cadena simple) en citoplasma y su interacción con PRRs que colaboran en la generación de óptimos centros germinales.
- La vacunación con un virus inactivado NO activa estos PRRs de inmunidad innata presentes en linfocitos B, lo que puede dificultar la generación de centros germinales aún en presencia de cooperación T.
- Ello hace que la generación de centros germinales y el aumento de afinidad dependa de factores que aún están por conocerse en detalle, destacando la existencia de receptores de inmunidad innata en linfocitos B (citoplasma y/o vesícula).

GENERALIDADES

¿Puedo decir si un paciente ha respondido adecuadamente a la vacuna y por ello está protegido?

Sí se puede correlacionar la concentración de anticuerpos específicos logrados con la vacuna con la protección frente a algunas infecciones.

Sin embargo hay muchas vacunas en las que no se ha logrado encontrar esa correlación entre la concentración de un anticuerpo específico y la protección.

Como se aprecia NO hay ningún indicador de la respuesta de linfocitos T lograda con la vacuna (concentración de T_m)

Vacuna	Test	Indicador que se correlaciona con protección
Difteria	Neutralización de toxina	0.01-0.1 UI/ml
Hepatitis A o B	ELISA	10 mUI/ml o 10UI/litro
Gripe	Inhibición de la hemaglutinación	Título mayor de 1/40
Sarampión	microneutralización	120mUI/ml
Polio	Neutralización de la infección al añadir suero	Título de anticuerpos superior a 1/8
Varicella	Neutralización de la infección al añadir suero	Título superior o igual a 1/64

Con algunas vacunas se puede correlacionar la concentración de anticuerpos específicos contra ese microorganismo con protección, es decir con el hecho de que el contacto con el microorganismo no va a producir una enfermedad, está relacionado con la Resistencia a la infección. Pone de manifiesto hechos relevantes:

- 1.- No es suficiente para lograr protección (resistencia a enfermar) que haya anticuerpos, sino que deben estar a una concentración suficiente
- 2.- No hay ningún ensayo de uso clínico cotidiano para poder conocer la presencia y funcionalidad de linfocitos T anti-microbianos.
- 3.- Los agentes protegidos NO desarrollan enfermedad tras el contacto con el microorganismo contenido en la vacuna, pero esa protección no implica que no puedan tener una mínima viremia (en caso de virus que producen viremia) y que ese contacto sirva para mejorar su protección al generar una nueva respuesta inmune (nueva generación de CPVMLm de alta afinidad)

Tal y como aparece posteriormente las vacunas pueden presentar ciertos riesgos. Los efectos secundarios de las vacunas son muy evidentes dado que se administra a personas sanas, y si después de vacunarse les aparece una sintomatología se la achaca a la vacuna, cuando han podido ser dos situaciones simplemente ligadas en el tiempo, pero sin causalidad. Existe un riguroso sistema de detección de efectos adversos de vacunas, que delimitan si ha habido o no causalidad por medios estadísticos y epidemiológicos. Las ventajas de la vacunación son notables si se compara el riesgo de tener sintomatología grave en pacientes vacunados o no vacunados

Riesgo de complicaciones tras infección en pacientes no vacunados frente al riesgo de su aparición al ser vacunados

Complicación	Riesgo tras infección en no vacunados	Riesgos de padecerla tras administración de vacuna
Otitis media	7-9%	0%
Neumonía	6%	0%
Diarrea	66%	0%
Encefalomielitis pos-infecciosa	0.5-1 por mil	1 por millón
Muerte	0.1-1 por mil (hasta un 5% en países empobrecidos)	0
Trombocitopenia	0%	1/50.000

Tipo de vacuna	Problemas potenciales de seguridad	Ejemplos
Vacunas atenuadas	Reversión a la versión virulenta Enfermedad grave si se administra a inmunodeficientes Infección crónica en vacunados Hipersensibilidad a proteínas de huevo	Polio serotipos 2 y 3 BCG, sarampión Varicela Sarampión, gripe
Vacunas no replicativas	Microorganismos aún viables Contaminación con levaduras Contaminación con virus animales Contaminación con LPS	Polio hace décadas Hepatitis B Polio, Rotavirus Tosferina (pertussis)

Existe actualmente un influyente movimiento anti-vacuna que se opone al uso de todas las vacunas o de sólo algunas de ellas cuestionando su coste:beneficio. Por ello es un movimiento heterogéneo. Este movimiento de opinión se basa en distintos postulados, entre los que se encuentran los problemas de seguridad de algunas vacunas que son reales. Entre ellos se encuentran:

Durante años se propuso que existía una asociación entre la triple vírica y el autismo. Ello condujo a una importante disminución de la cobertura vacunal. En este estudio que incluyó a más de 5 millones de niños, no se observa esa asociación, descartando su existencia.

- En **1998** un artículo publicado en *Lancet* por **Andrew Wakefield** y posteriormente retirado de la revista por fraude sugirió relación entre la vacuna triple vírica y autismo (n=12 niños).
- Posteriormente diez de los coautores retiraron su firma del artículo, la revista publicó una rectificación y lo retiró de sus archivos y el Consejo General Médico de Reino Unido prohibió a Wakefield ejercer en RU por su actitud deshonesto e irresponsable en dicho trabajo.
- En **2011**, tras siete años de investigación, el periodista Brian Deer publicó tres artículos en el *British Medical Journal* afirmando que el pánico a la TV desatado por el artículo de Wakefield no se basó en la mala ciencia sino que fue un **fraude deliberado** con una compleja trama de intereses económicos: 1) Brian Deer. How the case against the MMR vaccine was fixed: BMJ 2011; 342:c5347
- Veinte años después todavía esa supuesta asociación no demostrada causa problemas para aceptar la vacunación en algunas poblaciones a pesar de haberse demostrado fraude en dicha publicación y de que ningún otro estudio haya encontrado riesgo aumentado de autismo tras la vacunación TV
- En **2014** un meta-análisis con todos los estudios de caso-control y cohortes estudiando esta asociación evidenció que no se había encontrado asociación en ninguno de ellos

Por subgrupos:

TV no incrementa el riesgo de autismo globalmente ni tampoco cuando se hacen subgrupos de niños según el número previo de vacunas recibidas, los hermanos con autismo o el Score de autismo

TV reduce el riesgo de autismo en niñas y en la cohorte de 1999-2001

Tampoco se encuentra riesgo aumentado cuando la cohorte se analiza por periodos de un año tras la vacunación

HR autismo comparando los vacunados con TV con los no vacunados con TV ajustando por todas las variables en el modelo es 0.93

Por ello es fundamental ser renormemente cuidadoso en el uso de vacunas cuyo beneficio pueda verse sobrepasado por sus efectos adversos. El más reciente es el de Dengue. En Filipinas se realizó una campaña de vacunación con una vacuna REPLICATIVA de virus quiméricos Dengue/Fiebre Amarilla que contenía los cuatro serotipos. Tal y como se desarrolló en el capítulo 12, la existencia

Ello ha traído como consecuencia una desconfianza de la población sobre las vacunas globalmente tal y como se puede comprobar en esta Tabla

de anticuerpos heterotípicos hace que las reinfecciones puedan ser más graves que las primoinfecciones. Desgraciadamente se descubrió que algunos niños vacunados hacían un Dengue hemorrágico al infectarse posteriormente con Dengue. Ello ha socabado la confianza de la población Filipina al uso de vacunas

	Probabilidad de sufrir Denge que requiera hospitalización si vacuna fue primer contacto con Dengue (seronegativos)	Probabilidad de sufrir Dengue que requiere hospitalización si se había tenido contacto con Dengue antes de ser vacunado (seropositivos)
Vacunados/ No vacunados	2-3 veces más probable en vacunados	2-3 veces más probable no vacunados

La conclusión es que la vacunación puede suponer un riesgo si los niños vacunados no habían tenido contacto previo con Dengue. Por ello en Filipinas su uso ha cesado

	2015	2018
No creen que la administración de vacunas sea algo importante para los niños/as	0%	25%
No creen que las vacunas sean seguras	3%	30%
No creen que las vacunas sean efectivas en prevenir nfecciones graves	1%	30%
El uso de vacunas es incompatible con mis creencias religiosas	15%	30%

También inmunizaciones muy tempranas pueden favorecer respuestas anómalas con efectos deletéreos. En este ejemplo se muestra como la inmunización a los 7 días genera una respuesta TH2 no protectora (disminuye el peso del animal ytras la infección, una señal de mal control de la infección)

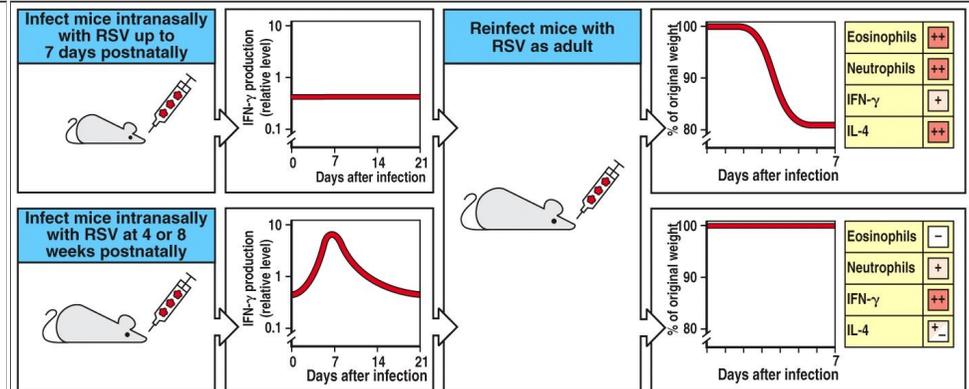
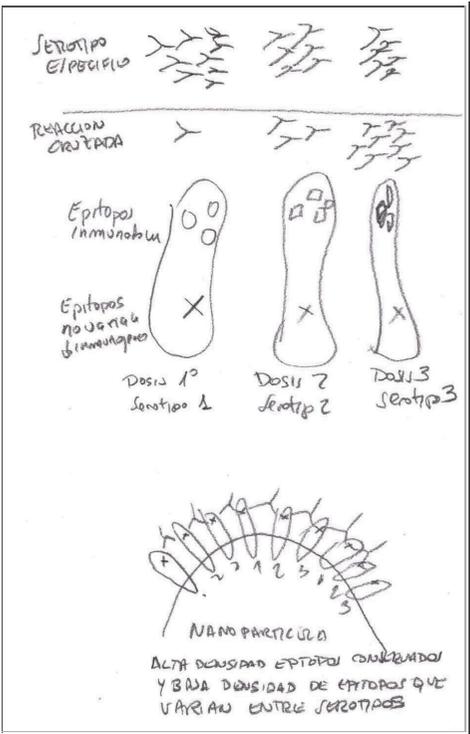


Figure 12-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

RETOS A LOS QUE DEBE ENFRENTARSE LA VACUNOLOGÍA A DÍA DE HOY

- Lograr anticuerpos de alta reactividad cruzada entre serotipos.
 - Las regiones mas inmunodominantes (inmunogénicas) y por ello reconocidas por linfocitos B anti-microbianos son las que varían entre serotipos.
 - La idea es lograr cambiar esta tendencia. Para ello se han elaborado estrategias en donde se la primera dosis se hace con un serotipo, pero las siguientes se hacen con otros serotipos diferentes. Así en la segunda dosis sólo se activarán los Bm que dan reacción cruzada entre serotipos
 - Otra alternativa es unir diferentes serotipos a una nanopartícula (cuantos más serotipos mejor) y hacer que haya una densidad muy alta de epítomos de las regiones compartidas y una baja de los epítomos no compartidos. Se confía en que así se cambie la inmunodominancia y se hagan anticuerpos contra regiones que antes no se hacían porque no activaban linfocitos B.
 - Un problema adicional es que estos epítomos compartidos entre serotipos en el caso de virus deberían idealmente tener capacidad neutralizante, aunque como hemos visto los anticuerpos no-neutralizantes desempeñan alguna función anti-microbiana, aunque son menos relevantes que los que sí tienen capacidad neutralizante
- Lograr anticuerpos de alta reactividad cruzada entre cuasiespecies. Como veremos algunos virus mutan prácticamente cada vez que infectan una célula (de la progenie un virus está mutado en alguna proteína viral). Ello provoca que circulen en la población miles o millones de virus diferentes, que no se denominan serotipos sino cuasiespecies o aislados virales.
 - De nuevo la estrategia es vacunar en varias dosis de manera que en cada dosis se inocule un virus diferente.
 -



	Oral	Im/sc	Edad	Pauta de dosificación	Refuerzo	Adyuvante	Protección Post-exp	Serotipos enfermedad	Tipos vacuna
Antrax		Toxoide					Corta protección		
Difteria		Formalin-toxoide	2 meses	2m, +2m, +2m	Sí 18m	Sí Al			
Tétanos		toxoides	2 meses	Mayor dosis niños.	6a				
Tosferina		Toxoide, HA-fil, Pertactina, fimbrias	2 meses	3 dosis	13-14a				
Hemofilus Influenza Tpo-B		Conjugada con TT. Polirribosil-ribitol-fosfato (PRP)	>6sem	<1 año- 2-3 dosis 2m,+2m,+2m >1 año: 1 o 2 dosis	Sí 18m	Al?		a-f	b

Meningococo (2-4 días)		MPSV4 (polisacárida)	> 2 años	>1 año 1 dosis Asplénicos dos dosis	MPSV4 cada 4 años ¿Cinco años?	No	4-5 años	A, B, C, W135, Y	A, C, W135, Y
		MCV4 (conjugada)	2 meses	2, 4-6, 12-15 2m +2m, +10m Si >12m 1 dosis	11 años si no dosis 12 meses	VCRM197 o TT como prot carrier Al	Duradefra		C
Neumococo		PPV (polisacárido)	> 2 años 60-65 años			PPV no	Actividad opsonofagocítica >1/8	A veces intracelular 93 serotipos	PPV 23 tipos
		PCV (conj)	2 meses	3+1 o 2+1 si >2 años 1 o 2 dosis		PCV Alum			PCV (13 serotipos)
Hepatitis B		Subunidad HBsAg Saccaromices	2 meses	2m. +2m, +2m		Alum AS04		Varios genotipos	
Papiloma virus		Proteína L1 Forma VLP (virus like particles)	Adolescencia	0, +1, +6		AS04 (Al+lípido-A)		40 serotipos	Bivalente (18,16) o tetavalente (serotipos 16,18,6,11)
Hepatitis A		inactivada	> 1 año	2 dosis separads 0, 6-12		Alum Virosomas	Sí. 14 días	Pequeñas diferencia genéticas	
Rabia 3-12 sem		Inactivada		0, 7, 21-28b		No adyuv	Ptot-G Post-exp 0, 3, 7, 14 y 28 IGRH	11 tipos VR1 gen-1 EBL1 y 2	Wistar Flury
Cólera	Inactivada calor formalina + subunidad B toxoide		Mayores de 2 años	2-3 dosis intervalos semanales Oral		Refuerzo a 0,5-2 años	slgA que evita adhesión	O1 (Inaba ElTor y Ogawa) y O139	O1(Inaba ElTory Ogawa
Sarampión		Atenuada Trivalente MRR	> 6 meses	1 dosis	6 años	No	Post-exp 72 horas		Schwarz o Edmonston
Parotiditis		Atenuada	12 meses	1 dosis	6 años	NO			Jeril-Linn
rubéola 12-23 días		Atenuada	12 meses	1 dosis	6 años	No			Wistar
Varicela		Atenuada.	>12 meses	Si RN 2 dosis 0, +1m >13 años 2 dosis	A los 4-6 años si RN	No			Cepa Oka

				0,+4-8s					
Fiebre amarilla		Atenuada	>9m No >60		10 años	No			Cepa 17D
Tuberculosis		BGG atenuada de Mbovis	RN	Rn o en niños PPDneg expuestos		No			
Rotavirus	RV1 (hum) RV5 (bov-hum)		6-32 sem 6-14s	RV1.- 6-12s, +4s RV5.- 6-12s, +4s, +4s Orales		No		85%- 6 serotipos de VP7 y VP4 G1-12 P1-8	RV5. WC3bov VP7genG1,2,3,4) y VP4genP8 RV1.- Hum G1P8
Fiebre tifoidea 8-20 días	Atenuada Ty21 Oral		Ty21>6años	Ty21 0, +2d, +2d Oral	Protección 2-3 años 3dosis 3-5 años	No			
	Polisacárido. T-independiente. Piel	ViPS	ViPS>2años	ViPS 1 dosis	ViPS 1d cada 2-3 años	No adyuv	Pre-exposición	No describe serotipos	
Gripe	Atenuada (LAIV) adaptada frio		> 6 meses	>9 años 1 dosis		No		3 tipos A,B y C 9NA y 16HA B/Victoria (B/Yamagata)	Atenuada (LAIV) adaptada frio H3N2, H1N1, Una B
		Subunidades Virus fraccionada Adyuvada Virosomas	> 6 meses	< 8 años 0,4s	Anual	No adyuvantes excepto 1 (adyuvada).			
Polio	Atenuada OPV	Atenuada (Sabin)	2m,+2,+2,+14		A las 6-14 años	No	Duradera	Tres serotipos	
		Inactivada. IPV 3 dosis	2m,+2,+2,+14 adultos 0,2,6-12	La de los 18 meses se puede considerar de recuerdo		no (contiene PAMPs)	IgA o IgG.	serotipos 1, 2 y 3	1,2 y 3 Trivalente
Peste		Formalin killed				No			
Encefalitis centroeuropea ETG 8 días		Inactivada	>1 año	0, 1-3, 6-15m	5 años	Alum		3 tipos	Cepa Neudorlf
Encefalitis japonesa		Inactivada		0, 28d	1 año	Alum			
Viruela	Atenuada	Vaccinia Atenuada				No			

Explicación del uso de la terminología

MCV4 (conjugada)	2 meses	2, 4-6, 12-15 2m +2m, +10m Si >12m 1 dosis	Recuerdo: 11 años si no dosis 12 meses	Adyuvante: VCRM197 o TT como prot carrier Al
------------------	---------	--	--	--

Se muestran dos de las vacunas mostradas en la Tabla superior de vacunas. la primera es una vacuna conjugada MCV4, que se administra a los 2 meses de edad (celda 2). Se dan tres dosis, una a los 2 meses, otra a los 4-6 meses y otra a los 12-15 meses. El tiempo que se deja transcurrir entre la primera y la segunda dosis es de 2 meses (+2) y entre la segunda y tercera 10 meses (+10). Si el niño no está vacunado y tiene más de 12 meses se le proporciona 1 única dosis. En teoría con una sólo dosis no se generarían células plasmáticas de vida media larga, pero sí se generan en la práctica. Interpreto que la razón estriba en una mayor permanencia del antígeno, existencia dde Bm que dan rteacción cruzada con vacuna junto a una mayor madurez del sistema inmune (¿mayor número a finidad de Bm?)

VACUNACIÓN EN PACIENTES INMUNODEFICIENTES.

<p>Vacunas atenuadas: VPO.- Virus de la Polio Orial. LAIV (Vacuna gripe viva intranasal), TV: Triple Virica, Ty21a (tifus), BCG (tuberculosis), ¿Rotavirus?. Varicela</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencias B. Hay poca IgG bien porque no hay linfocitos B o porque no se pueden diferenciar a células plasmáticas secretoras de IgG o IgA. No dar vacunas atenadas excepto varicela. No se por qué se puede dar varicela. Poca efectividad dao que no hay producción adecuada de anticuerpos. • Inmunodeficiencias T. No se deben dar vacunas atenuadas. Efectividad dudosa al no haber cooperación T:B • Complemento. Indicada las vacunas conjugadas que no están en calendario vacunal. • VIH/SIDA. No dar atenuadas si enfermedad avanzada con baja concentración CD4. Dar inactivadas ya que las CD4 existentes pueden cooperar con linfocitos B. • Inmunodeficiencias secundarias a inmunosupresión farmacológica. No dar vacunas atenuadas. Dar inactivadas aunque el grado de respuesta dependerá de intensidad de la inmunosupresión. <p>Se analizará cpn más detalle en capítulo 16 . CONSEJERÍA DE SANIDAD</p>

En la Tabla inferior se plantea un resumen de lo expuesto previamente. Destaca la ausencia de generación de linfocitos Th1 efectoras durante la vacunación en vacuna no replicativas. También utiliza la palabra antígeno particulado. Se refiere a situaciones en donde hay agregación espacial del antígeno (microorganismos o virosomas). Ello facilita la respuesta inmune y se achaca a esta optimización la buena respuesta a las vacunas de hepatitis (HBsAg) o papiloma (L1), en donde las proteínas virales se asocian ente sí formando virosomas (bolas de proteínas carentes de material genético).

TIPO DE VACUNA	Ag Particulado	Ag replicativo (VHA)	Generación celulas plasmáticas y secreción Ac.	Generación célula plasmáticas vida media larga	Generación CD4+ efectoras MHC-II-vesículas	Linfocitos TH1 efectoras	Generación CD8+ efectoras (presentación cruzada)	Memoria T memoria	Células B memoria
Microorganismos									
Microorganismos atenuados	SÍ. > 12 meses-IgG Eliminación	SÍ (una única inmunización) plasmáticas t1/2 larga	SÍ	SÍ (necesaria una sólo dosis generalmente)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ (CD4 siempre y CD8 a veces (TB))	SÍ

	Señales Inh (Fc-gamma) TB RN								
Microrganismos inactivados	SÍ < 12 meses	NO (varias inmunizaciones)	SÍ	sí (varias dosis)	SÍ	NO	NO	SÍ (Cd4)	SÍ
Macromoléculas (Adyuvante) (autoinmunidad) (anergia)									
Polisacáridos sin componente proteico	NO > 2 AÑOS	NO	IgM (humanos tb IgG, complicado)	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Vac conjugadas (polisacárido-proteína)	NO 2 meses	NO	SÍ	SÍ (varias dosis)	SÍ (pero contra proteína carrier)	NO	NO	SÍ (CD4 contra proteína carrier)	SÍ
Toxoides	NO (1º-2º) 2 meses	NO	SÍ	SÍ (varias dosis)	SÍ	NO	NO	SÍ (CD4)	SÍ
Proteínas recombinantes	DEPENDE 2 meses	NO	SÍ	SÍ (varias dosis)	SÍ	NO	NO	SÍ (CD4)	SÍ
Nuevas Vacunas									
Vectores recombinantes (no disponibles)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ (una sólo dosis generalmente)	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Péptidos sintéticos que se unen a alelos HLA (no disponibles)	NO	NO	NO	NO	SÍ Celiaca	NO	SÍ	SÍ (CD4/CD8)	NO
DNA (no disponibles)	NO	NO	SÍ	?????	SÍ	????	SÍ	SÍ	SÍ
Similitudes Miércoles	Vacuna VHB ped DxHBV	EBV VHB aguda VHB crón			anti-HLA anti-DNA anemia-micoplasma	Resumen presentación Ag		Sensibilización Prueba-cutanea	Afinidad isotipo

