



## Curso A Distancia 2018

### “El Vacunatorio en el día a día”

#### BASES INMUNOLOGICAS DE LA RESPUESTA INMUNE 2018

Dra. María Andrea Uboldi

#### Objetivos

Al término de este módulo el participante estará capacitado para:

1. Conocer aspectos básicos de inmunología.
2. Definir los conceptos de: anticuerpo-antígeno- ( T- dependiente-independiente)- respuesta primaria y secundaria
3. Diferenciar los tipos de inmunidad: natural- adquirida y colectiva, de grupo, de rebaño
4. Analizar los antígenos vaccinales, sus propiedades y la respuesta inmune
5. Reconocer los requisitos principales de un vacuna



## Inmunidad

En términos generales puede entenderse por inmunidad a la capacidad del organismo para identificar lo propio y oponer resistencia a lo no propio.

Nuestro organismo está sometido a agresiones múltiples de parásitos, bacterias (extracelulares e intracelulares) y virus. Entonces, es importante, que el sistema inmune sepa clasificar estos agresores y armar una respuesta efectora capaz de eliminarlos.

- En el caso de las bacterias extracelulares y de sus productos tóxicos, la respuesta eficaz consiste en la producción de anticuerpos opsonizantes o neutralizantes.
- Si se trata de bacterias intracelulares que se replican en el interior de los fagosomas, la respuesta más contundente corre a cargo de los linfocitos T, que activan los fagocitos en un proceso inflamatorio de hipersensibilidad retardada.
- Si nos hallamos frente a una infección vírica, aunque los anticuerpos pueden limitar la difusión del virus a otras células, sólo una respuesta citotóxica acabará con las células infectadas y eliminará el virus.



## Grafico 1 – Clasificación de la Inmunidad

### Inmunización

- Consiste en la inducción y producción de una respuesta inmunitaria específica protectora por parte de un individuo susceptible como consecuencia de la aplicación de un producto inmunobiológico, la vacuna

#### Activa

- **Producción de anticuerpos**
  - Natural: padecimiento de enfermedad
  - Artificial: respuesta a una vacuna

#### Pasiva

- **Transferencia de inmunidad temporal**
  - Natural: transferencia de la madre al feto, lactancia.
  - Artificial: administración de anticuerpos preformados en otros organismos.

## Respuesta inmunitaria

### I.- Inmunidad activa

Es la estimulación del sistema inmunológico que produce un antígeno específico humoral (anticuerpos) e inmunidad celular. Se presenta después del contacto con agentes extraños para el organismo como, por ejemplo, una enfermedad. Después de padecerla aquellas personas que se han recuperado de una infección pueden desarrollar inmunidad para el resto de su vida para esa enfermedad (sarampión)



aunque esto dependerá de la enfermedad que se contraiga, ya que en otras no hay inmunidad de por vida (difteria, tétanos, coqueluche)

La vacunación con organismos vivos, muertos o fracciones de los mismos, es una manera de generar este tipo de inmunidad. La protección que confiere la inmunidad activa puede ser de también de meses, años e incluso de toda la vida. La persistencia de la protección a largo plazo se conoce como “**memoria inmunológica**”. Esta protección se encuentra en glóbulos blancos conocidos como los linfocitos B de memoria, que circulan en sangre y residen en la médula ósea durante muchos años. Una nueva exposición al antígeno específico provoca que estas células se repliquen y rápidamente produzcan anticuerpos, los cuales restablecen la protección inmune.

La forma en la que se adquiere la inmunidad activa se clasifica en **natural** y **artificial**.

- **Inmunidad innata, resistencia o activa natural**, se genera por la estimulación directa del sistema inmune del individuo ante la presencia de una enfermedad. Es inespecífica, no se adquiere por contacto con algún antígeno, y está constituida por barreras físicas y químicas, como los epitelios de las vías respiratorias o digestivas, las cilias de los bronquios, la integridad de la piel y mucosas, etcétera. Corre a cargo de los macrófagos, neutrófilos, células natural killer, dendríticas y diferentes citoquinas, interferones, quemocinas, proteína C reactiva y complemento.

Reconoce a antígenos inespecíficos. Se activa en minutos-horas después de tener contacto con la infección, tiempo imprescindible para que la inmunidad adquirida ejerza su acción efectora.

- **Inmunidad activa artificial**, se genera por la sensibilización del sistema inmune con microorganismos atenuados e inactivados o fracciones de los mismos, mejor conocidos como **vacunas**

El objetivo de la inmunización es que los seres humanos no adquieran enfermedades que actualmente pueden prevenirse.



La inmunización se refiere al proceso por medio del cual el individuo se expone deliberadamente a un antígeno por primera vez, con la finalidad de inducir una respuesta protectora contra una enfermedad determinada, y quedar inmune o protegido contra ésta

La **inmunidad adquirida o específica**, que se presenta ante la exposición a agentes nocivos o extraños para el organismo. Es específica o adaptativa y evolutivamente más tardía

La característica principal de ésta es que se puede inducir, tiene memoria y es transferible.

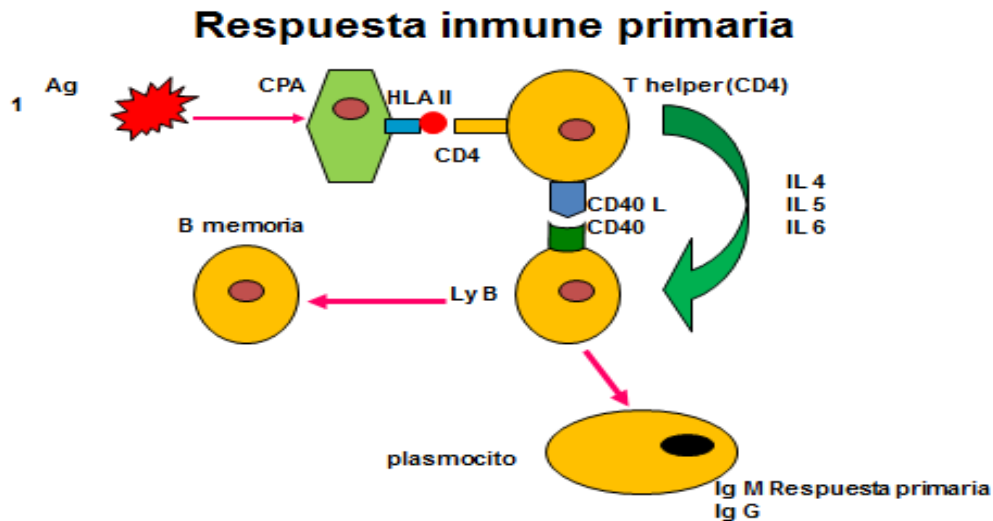
En este tipo de inmunidad participan dos mecanismos:

- el celular, mediado por los linfocitos T
- el humoral, mediado por linfocitos B, productores de Inmunoglobulinas

Al activarse el proceso humoral se producen inmunoglobulinas (Ig) o anticuerpos de las cuales se conocen cinco tipos: IgA, IgG, IgM, IgD, e IgE; cada una de ellas participa en diferentes aspectos de la respuesta inmune:

- La **IgM** es un anticuerpo de respuesta primaria;
- **IgG** es característica de la respuesta de memoria o secundaria,
- la **IgE** es un anticuerpo propio de las respuestas de tipo alérgico.
- Existen dos tipos de **IgA**, la del suero o sérica, y la secretoria o de las mucosas.

Grafico 2 - Respuesta Inmune



## 2.- Inmunidad pasiva

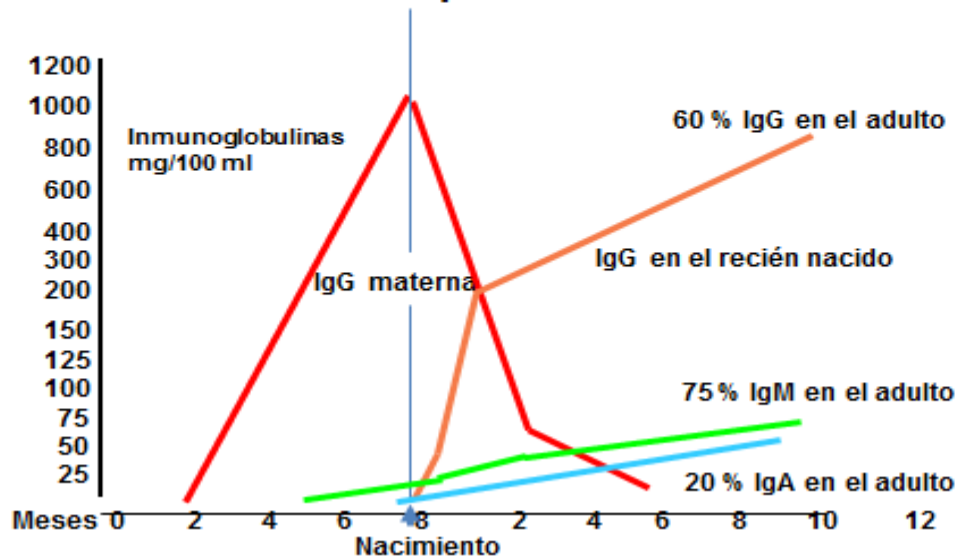
Es la transferencia de un individuo a otro, de los anticuerpos formados en su organismo. En general, comprende todos los tipos de productos sanguíneos, otros productos como glóbulos rojos lavados o reconstituidos, la inmunoglobulina intravenosa y productos del plasma.

La inmunidad pasiva se puede adquirir en forma **natural** o **artificial**

- **Inmunidad pasiva natural:** durante el embarazo, la madre, a través de la placenta transporta IgG al producto de la gestación; al nacimiento, le provee de IgA secretora, a través del calostro de la leche materna.
- **Inmunidad pasiva artificial:** es la transferencia de anticuerpos formados en un individuo a otro de la misma o diferente especie. Un ejemplo clásico de esta forma de adquirir inmunidad es cuando a un individuo se le administra inmunoglobulina específica contra hepatitis B. La duración de la inmunidad pasiva artificial es en promedio de tres meses.

### Grafico 3 – Transferencia de Anticuerpo de la madre al niño

#### Anticuerpos trasferidos de la madre al niño- Valores de IgG, IgM e IgA en le feto y en el niño en el transcurso del primer año de la vida

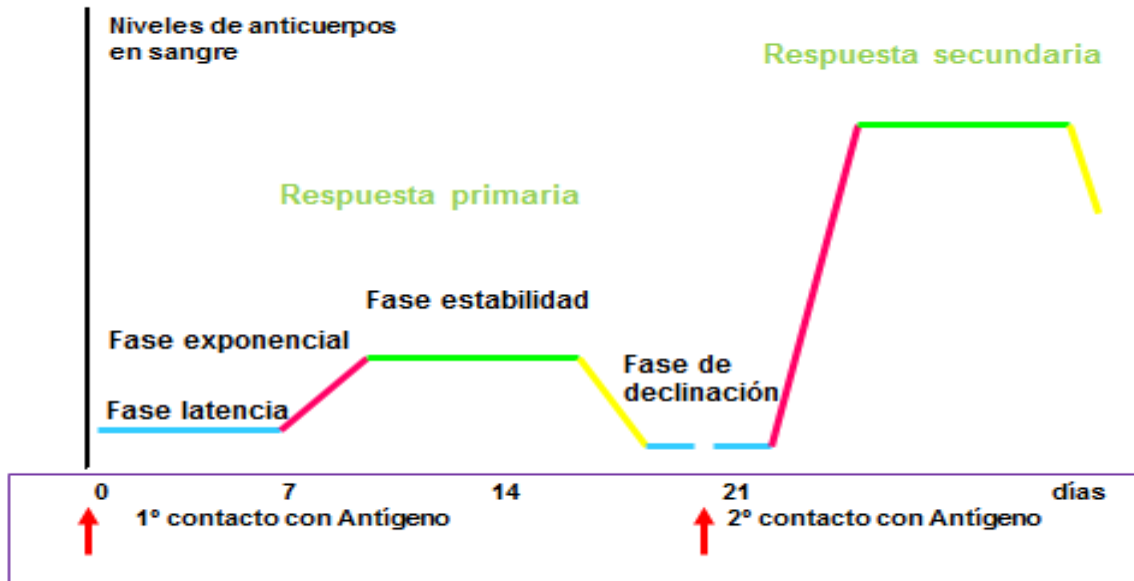


#### Clasificación de las respuestas inmunes

- Los principales **mecanismos efectores del sistema inmunitario** son tres: producción de anticuerpos, inflamación y citotoxicidad.
- Hay 2 tipos de antígenos inmunizantes: los T- dependientes que requieren del estímulo de las células Th2 para iniciar la producción de anticuerpos y los T- independientes, que no la necesitan.

La primera exposición de un individuo a un antígeno vaccinal, se denomina inmunización primaria (**respuesta primaria**). La segunda o posteriores exposiciones al mismo antígeno se denomina inmunización secundaria (**respuesta secundaria**) y la respuesta generada es más intensa y duradera que la primera.

Grafico 4- fases de la Respuesta inmune



**Respuesta Primaria:** De anticuerpos puede dividirse en 4 fases:

-Fase de latencia: es el tiempo que transcurre entre la exposición al antígeno y la detección de anticuerpos en el suero. Dura de 5 a 10 días. Es el tiempo que transcurre desde la entrada del antígeno vaccinal hasta la activación de los linfocitos T y B, es decir en tomar contacto con el antígeno, proliferar y diferenciarse.

-Fase exponencial: se produce un importante incremento de la concentración de anticuerpos en el suero, reflejando un incremento en el número de células plasmáticas productoras de anticuerpos.

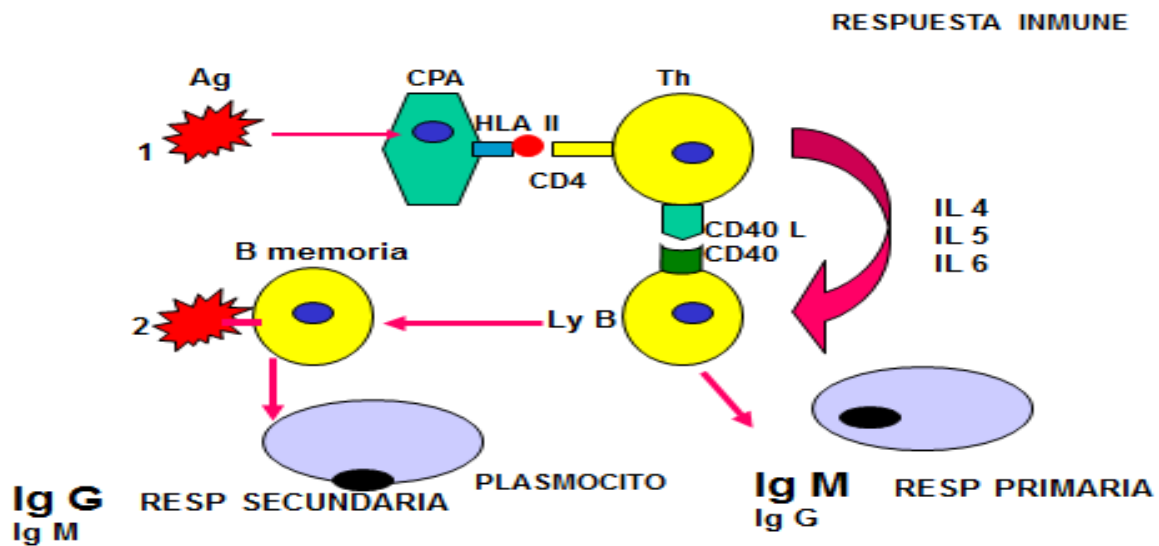




-Fase de estabilidad: el título de anticuerpos permanece estacionario (equilibrio entre la producción y degradación de anticuerpos)

-Fase de declinación: la concentración de anticuerpos decrece como reflejo del declive de la respuesta inmune y la progresiva eliminación del antígeno.

Grafico 5- Respuesta secundaria



### **Respuesta secundaria:**

La re exposición al mismo antígeno vaccinal al cabo de un tiempo induce una respuesta inmune secundaria mucha más intensa y duradera que la primaria.

La re exposición al mismo inmunógeno induce una respuesta más intensa y duradera (el incremento de títulos de anticuerpos más rápido y los niveles alcanzados más elevados, continuando la producción durante un largo período incluso años. La mayoría de los anticuerpos producidos son de tipo IgG.) y duradera. El periodo de latencia es más corto (1 a 3 días)

Estas respuestas dependen de varios factores:

1. Presencia o ausencia de anticuerpos maternos
2. Naturaleza y dosis del antígeno administrado
3. Modo de administración de la vacuna
4. Utilización o no de un adyuvante
5. Utilización o no de una proteína transportadora (Carrier)
6. Edad

Lo que distingue la respuesta inmune primaria de la secundaria es la memoria inmunológica generada durante la respuesta primaria, la cual es específica y de larga duración.

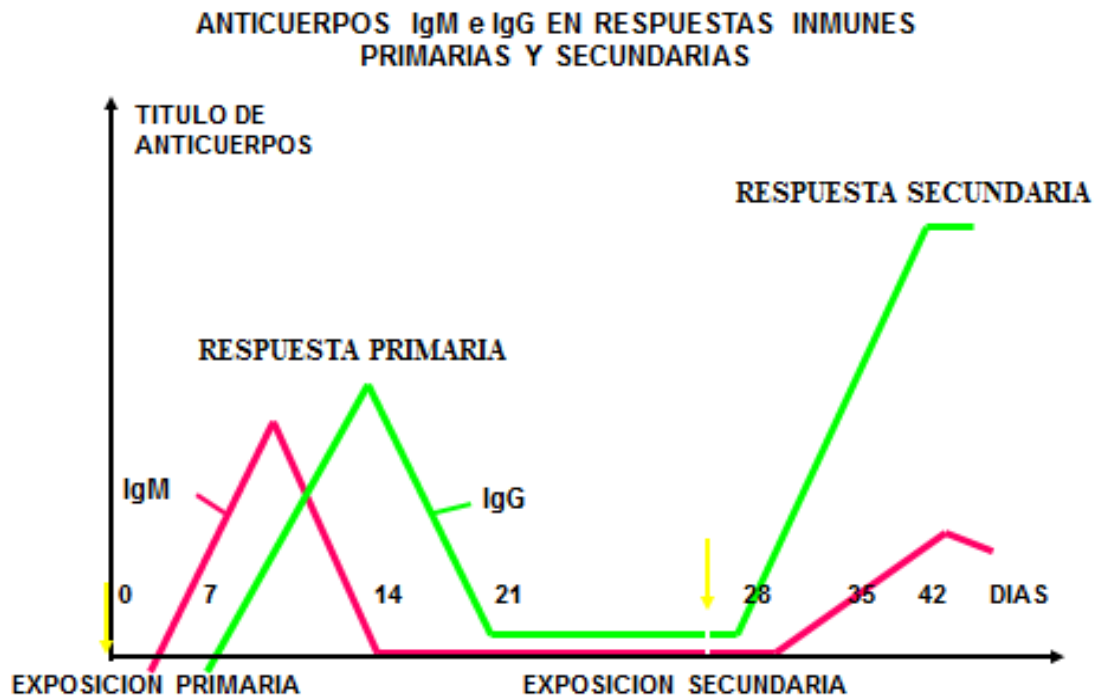


No se conoce con exactitud cómo se genera la memoria inmunológica.

La idea más convencional es la diferenciación lineal, esto es, que un estímulo antigénico producirá células efectoras, algunas de las cuales se diferenciarán en células de memoria. Se ha propuesto que el balance entre células efectoras y de memoria depende del nivel de estimulación antigénica, Por lo tanto, la cantidad de antígeno administrada en la vacuna es crucial.

Otra cuestión es si la población de células de memoria que se forma tras la primera exposición al antígeno permanece estable durante mucho tiempo sin estímulos antigénicos repetidos. Las células de memoria CD4+ y CD8+ pueden mantenerse durante mucho tiempo sin estímulo antigénico<sup>5</sup>

**Gráfico 6 - Anticuerpos predominantes de las respuestas inmunes 1º y 2º**



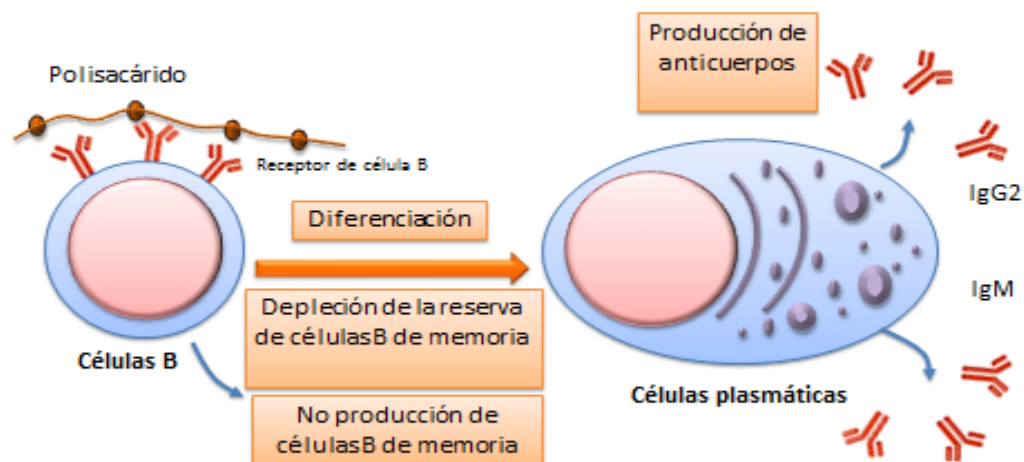


## Ejemplos de respuestas inmunes

Hay 2 tipos de antígenos inmunizantes: los T- dependientes que requieren del estímulo de las células Th2 para iniciar la producción de anticuerpos y los T-independientes, que no la necesitan.

**Grafico 7 - Respuesta inmune ante antígenos T independiente  
(vacunas polisacáridas)**

### Respuesta Inmune a las Vacunas Polisacáridas.



Adaptado de Pollard AJ et al. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. Nat Rev Immunol. 2009;9:215-20.



Un caso concreto es la respuesta a los polisacáridos que forman cápsulas en bacterias comunes (neumococos, *Haemophilus influenzae* tipo B [Hib], *Neisseria*, etc.) que estimulan a la célula B sin intervención de la T (antígenos independientes de la célula T), por lo tanto no se generan

células de memoria y no habrá respuestas secundarias de anticuerpos con dosis de recuerdo. Además los antígenos polisacáridos son poco inmunógenos en menores de 2 años

Para permitir que los antígenos **T-independientes** puedan cumplir con

las características de los **T-dependientes** o sea, ser inmunógenos en menores de 2 años de vida, producir respuesta tipo IgG y por lo tanto generar memoria inmunológica de larga duración, hay que **conjugarlos** con un transportador proteico.

Por ello se han conjugado los antígenos polisacáridos con diferentes proteínas (toxoides tetánico, diftérico, etc.). Así, un antígeno independiente de la célula T pasa a ser T dependiente, genera memoria y serán útiles las vacunas de refuerzo. Este es el fundamento de las vacunas frente al Hib (pentavalente- cuádruple) / neumocócicas (7-10 y 13) / meningococo (C- ACW135)

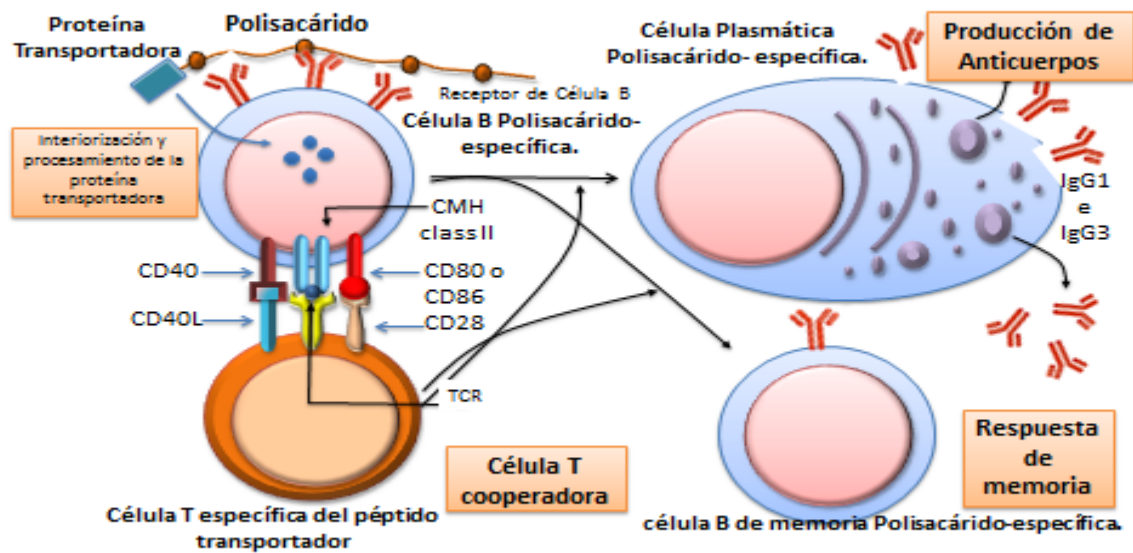
Para permitir que los antígenos **T-independientes** puedan cumplir con

las características de los **T-dependientes** o sea, ser inmunógenos en menores de 2 años de vida, producir respuesta tipo IgG y por lo tanto generar memoria inmunológica de larga duración, hay que **conjugarlos** con un transportador proteico.

Por ello se han conjugado los antígenos polisacáridos con diferentes proteínas (toxoides tetánico, diftérico, etc.). Así, un antígeno independiente de la célula T pasa a ser T dependiente, genera memoria y serán útiles las vacunas de refuerzo. Este es el fundamento de las vacunas frente al Hib (pentavalente- cuádruple) / neumocócicas (7-10 y 13) / meningococo (C- ACW135)

**Gráfico 8- Respuesta inmune ante antígenos T dependientes**  
**(vacunas conjugadas)**

**Respuesta Inmune a las Vacunas Conjugadas.**



Adaptado de Pollard AJ et al. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:213-20.

**Características de los antígenos T dependientes y T independientes**

**T- dependientes**

- La mayoría son antígenos proteicos
- Son inmunógenos en menores de 2 años de vida
- Respuesta de anticuerpos de tipo IgG
- Dejan memoria inmunológica



## T- independientes

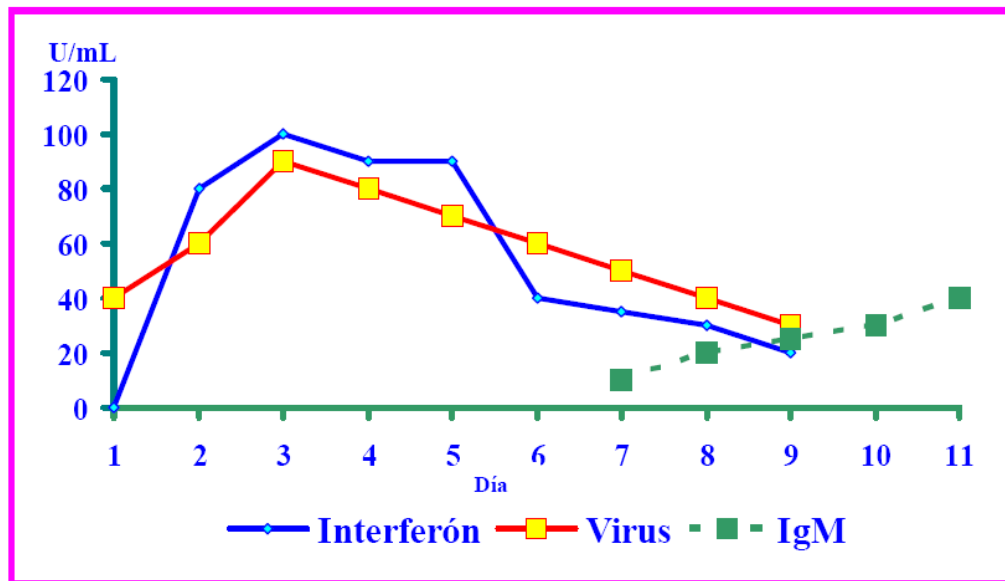
- La mayoría son antígenos polisacáridos, lipopolisacáridos, etc.
- Poco inmunógenos en menores de 2 años de vida
- Respuesta de anticuerpos de tipo IgM
- No originan memoria inmunológica

## Respuesta frente a la aplicación de vacunas a virus vivos atenuados

La producción de interferón alfa se inicia el mismo día (día 1) en que se aplica una vacuna de tipo viral (triple viral); esta respuesta aun cuando no es específica contra el virus administrado, se dirige a evitar la replicación de cualquier virus dentro de las células.

- La aplicación en un mismo momento, o en días cercanos, de vacunas de tipo bacteriano (pentavalente, DPT, Td, DT, TT) no causa la producción del mencionado interferón, por lo tanto no se bloquea la respuesta inmune adecuada contra estos inmunógenos.
- Pueden aplicarse dos vacunas de tipo viral en una misma sesión de vacunación en un mismo individuo, ya que el interferón al ser inespecífico a la especie, inicia por igual el bloqueo de la replicación intracelular de los distintos tipos de virus vacunales aplicados.
- Cuando no se aplican las dos vacunas virales en un mismo momento, debe esperarse un lapso de 30 días para que el interferón circulante no bloquee la adecuada exposición del huésped a la nueva vacuna y con ello se asegure una respuesta inmune específica y adecuada. de membranas de los linfocitos B

Grafico 9- Producción de inmunoglobulinas e interferón



Fuente: Rojas-Espinoza. Inmunología. Primera Ed. Panamericana 1996.

### Inmunidad de la Comunidad, colectiva de grupo o de "rebaño"

La inmunidad colectiva es la protección que la población posee frente a una infección debido a la presencia de individuos inmunes en ella. Depende de la cobertura y eficacia vacunal. Supone la disminución de la probabilidad de que en un grupo o comunidad la introducción de un agente infeccioso cause una epidemia

Cuando una porción crítica de una comunidad está vacunado contra una enfermedad contagiosa, la mayoría de los miembros de la comunidad están protegidos contra esta enfermedad, porque hay pocas oportunidades para un brote. Incluso aquellos que no son elegibles para ciertas vacunas, como niños, mujeres embarazadas o personas inmunodeprimidas, reciben algún tipo de protección que se conoce como "inmunidad de la comunidad."

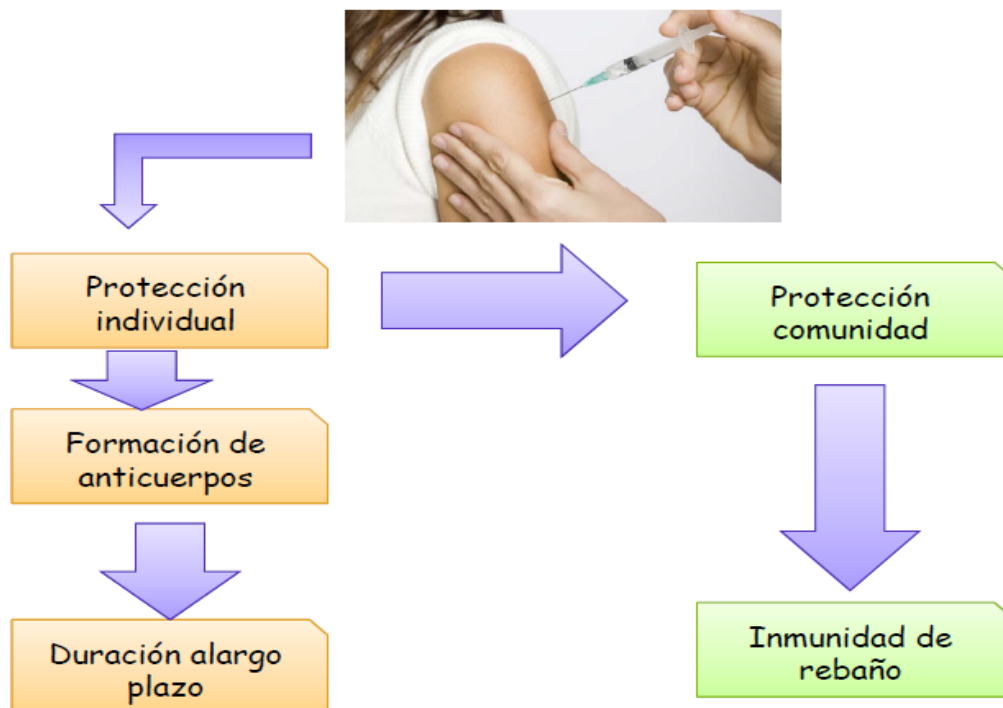
- **La inmunidad colectiva** es la inmunidad que adquiere el individuo no inmunizado por transmisión secundaria de los virus atenuados de las



vacunas cuando se eliminan por heces (proporcionan inmunidad y protección)

- **La protección colectiva** es la protección del individuo no inmunizado por la interrupción virtual de la transmisión del agente infeccioso o por la disminución de las oportunidades de los individuos susceptibles de entrar en contacto con personas infectadas ( solo proporciona protección no supone inducción de inmunidad)

**Gráfico 10- Protección individual y colectiva**



**En función de los beneficios que proporcionan las vacunas se las clasifica en 3 grupos:**

1. Vacunas que pueden proporcionar inmunidad colectiva y protección colectiva: polio oral (VPO)
2. Vacunas que solo proporcionan protección colectiva: polio inactivada (VPI), triple viral neumococo, meningococo, hepatitis A, cuádruple
3. Vacunas que no proporcionan beneficio alguno a los no inmunizados: tétanos y rabia



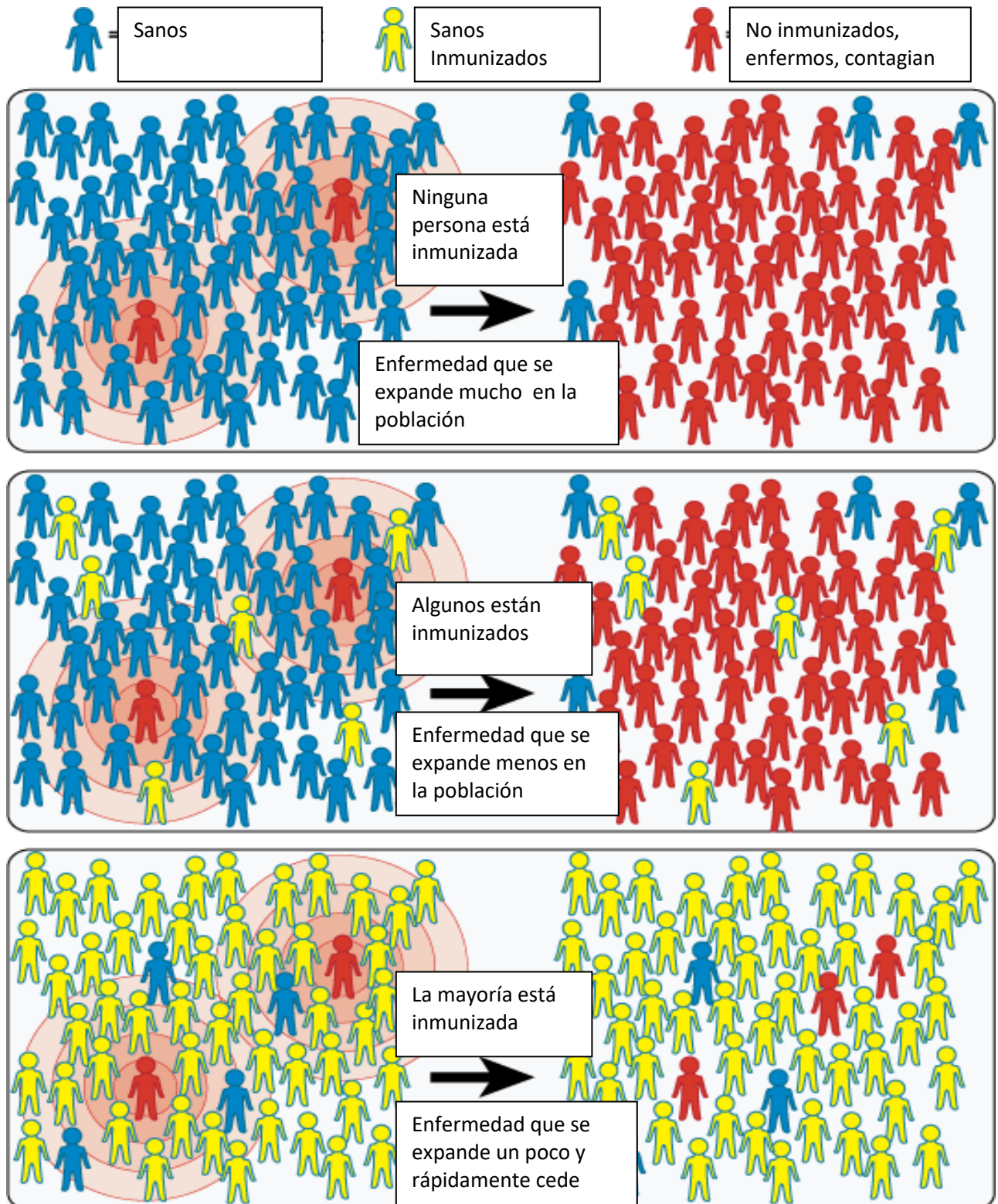
En la siguiente ilustración:

En el cuadro 1 representa a una comunidad en la que nadie está vacunado y se produce un brote.

En el cuadro 2 parte de la población está inmunizada, pero no suficiente para conferir inmunidad de la comunidad.

En el cuadro 3, una parte importante de la población está inmunizada, la protección de la mayoría de los miembros de la comunidad.

El principio de la inmunidad de la comunidad se aplica para el control de una variedad de enfermedades contagiosas, como la gripe, el sarampión, las paperas, el rotavirus y enfermedad neumocócica.



## Inmunosenescencia

Son numerosas y variadas las alteraciones fisiológicas que se asocian con el envejecimiento. La alteración más importante es el deterioro de la respuesta inmunológica conocida como **inmunosenescencia**. Parece ser la responsable de un incremento de la morbilidad, mortalidad y posiblemente de procesos autoinmunes y cancerígenos que se observan en personas ancianas.

Con el envejecimiento, un proceso natural y progresivo de la vida, muchos aspectos morfológicos y fisiológicos de nuestro organismo, sufren modificaciones importantes como consecuencia del paso del tiempo sobre los seres vivos. Dicho proceso se acompaña de una pérdida progresiva del rendimiento de cada uno de nuestros órganos, aparatos y sistemas, de los cuales el inmunológico es uno de los que sufren un mayor deterioro en su función con la edad.

Esta alteración de la capacidad del sistema inmunológico para hacer frente a los diversos agentes extraños hace que los individuos de edad avanzada presenten una mayor susceptibilidad a desarrollar diferentes enfermedades

infecciosas, autoinmunes y neoplasias, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad de esta población.

### Requisitos de una vacuna

El conocimiento de la respuesta inmunológica a los diferentes agentes infecciosos permite enunciar 4 requisitos generales para la elaboración de una vacuna. Estos se cumplen totalmente en las inmunizaciones a virus vivos atenuados:

- 1- Activación de las células presentadoras de antígenos para iniciar el procesamiento antigénico.**
- 2- Activación de linfocitos T y B con la formación de gran cantidad de células de memoria.**
- 3- Reconocimiento por los linfocitos T de múltiples epitopes.**



#### **4- Persistencia de los antígenos en los tejidos linfoides donde los linfocitos B de memoria continúan produciendo anticuerpos a lo largo del tiempo.**

Las combinaciones de antígenos en vacunas múltiples inducen una respuesta adecuada para cada uno de ellos y facilitan los esquemas inmunitarios (recordar que hasta el momento hay una excepción con las vacunas combinadas de hepatitis B en la cual cuando la usamos en esta forma siempre tenemos que cubrir hepatitis B con 4 dosis).

Las vacunas con virus atenuados parenterales estimulan la producción de interferones que pueden inhibir la efectividad antigénica de otra inmunización de iguales características. Esta dificultad se resuelve con la administración simultánea de las mismas o espaciándolas por lo menos 4 semanas (ej.: triple viral, varicela).



## Bibliografía

1. Instituto de Geriátria-Coordinación de Institutos Nacionales de Salud-México Nora Torres Carrillo Inmunosenescencia 116-126
2. Revista de inmunología Revisión Inmunosenescencia 2000 vol 19: 75-80
3. CDC. Recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP): General Recommendationson Immunization. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51 (RR-2): 1-36
4. Salleras Sanmartí L. Vacunaciones Preventivas: principios y Aplicaciones. Barcelona. 2ª edición 2003: 2-3 (2-101).
5. Red Book. Report of Comité on Infectious Diseases 26º edición. American Academy of pediatrics. 2003:2-75
6. Manual de Procedimientos Técnicos de Vacunación Actualización 2003 Primera edición 2003 cap 1 : generalidades sobre la respuesta inmune 3-7
7. Plotkin S., Orenstein W. Fourd edition, WB Sanders Co., Philadelphia, 2005. capítulo 1: 7-83
8. Manual de vacunas de Latinoamérica SLIPE 3º edición 2005

Cap. 2 Bases in munológicas de las vacunas 11-18

Cap. 1 definiciones 1-10

9. Active and Passive Immunization American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *RedBook*, 26.ª edición (págs. 1-66). Elk Grove Village IL: AAP, 2006
10. Ministerio de Salud de la Nación- Normas Nacionales de Vacunación 2008 9-13
11. Manual de vacunación 2008-2009 México (capitulo 1: 8-20)
12. Manual de Vacunas 2008 - Comité Asesor de Vacunas academia española de pediatría

Cap. 3 - Bases de la respuesta inmunitaria de las vacunas

Cap. 3.1 Bases inmunitaria de las vacunas ( págs. 52-64)

Cap. 3.6 Inmunidad colectiva o de grupo

13. CDC. Recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP)- *MMWR* 2009; 57: 51-52



14. Center for Disease Control and Prevention. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): General Recommendation on Immunization. MMWR 2011; 60(RR02):1-60.
15. Actualización en vacunas. Teoría, realidades y mitos (I) P. Martínez-Mateo y col 2012;38(3):160---166
16. Ministerio de Salud de la Nación Argentina-Recomendaciones nacionales de vacunación Argentina 2012
17. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013 MMWR supl vol 63 2-2013
18. Galicchio, M. Bases inmunológicas de las vacunas Curso de Actualización en Inmunizaciones 2018 –HNRG

#### Citas en Web

1. [Manual de Vacunas - SLIPE - Sociedad Latinoamericana de ...www.slipe.org/articulos\\_manual\\_vacunas.asp](http://www.slipe.org/articulos_manual_vacunas.asp)
2. [Inmunología: Manual de vacunas de latinoamérica | bookmedicos bookmedico.blogspot.com/.../inmunologia-manual-de-vacun... – México](http://bookmedicos.blogspot.com/.../inmunologia-manual-de-vacun...)
3. [Manual del Vacunador www.famfyg.org/.../MINI\\_MANUAL\\_vacunador-2011-msal.pdf](http://www.famfyg.org/.../MINI_MANUAL_vacunador-2011-msal.pdf)
4. [Manual de Vacunas 2008 | Comité Asesor de Vacunas vacunasaep.org/profesionales/manual-de-vacunas-2008](http://vacunasaep.org/profesionales/manual-de-vacunas-2008)
5. [Guía práctica de vacunaciones www.vacunas.net/guia2002/capitulos.htm](http://www.vacunas.net/guia2002/capitulos.htm)