



## BASES INMUNOLOGICAS DE LAS VACUNAS ANEXO: INMUNIZACIONES EN NIÑOS ALÉRGICOS

Miguel F Galicchio  
Inmunología Pediátrica  
Hospital de Niños "Victor J. Vilela". Rosario

### Objetivos:

- Repasar e introducir algunos conceptos de inmunología básica.
- Reconocer las formas de activación del sistema inmune.
- Conocer las características de los diferentes antígenos vaccinales y sus propiedades.
- Conocer las propiedades de los antígenos conjugados.
- Conocer las características de la respuesta efectora contra los antígenos vaccinales (anticuerpos y linfocitos)
- Saber reconocer adecuadamente las características de respuesta primaria y secundaria de anticuerpos.
- Recordar los requisitos principales de una vacuna.

### Puntos principales:

- 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. 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.
- 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.
- Los 4 requisitos generales para la elaboración de una vacuna ( se cumplen totalmente en las inmunizaciones a virus vivos atenuados): activación de las células presentadoras de antígenos, activación de linfocitos T y B con la formación de gran cantidad de células de memoria y persistencia de los



antígenos en los tejidos linfoides donde los linfocitos B de memoria continúan produciendo anticuerpos a lo largo del tiempo.

- En reacciones anafilácticas moderadas a severas la adrenalina es la medicación de elección.

### Contenido:

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.

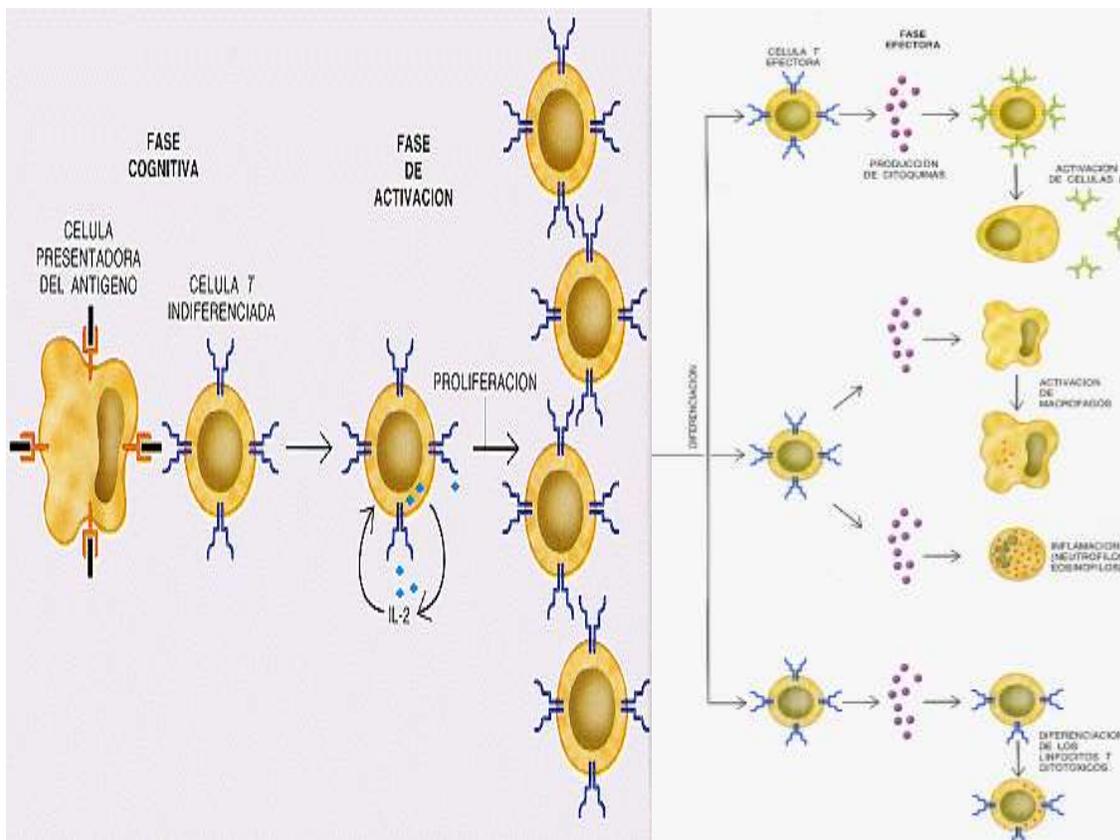
Estos 3 tipos de respuesta (anticuerpos, inflamación y citotoxicidad) son los mecanismos efectores del sistema inmunitario.

Para que se activen las células B productoras de anticuerpos, deben procesar el antígeno y exponer en la membrana fragmentos del mismo asociado con una estructura proteica específica, el complejo mayor de histocompatibilidad clase II. El compuesto constituido por antígeno y MHC de clase II lo reconocen luego las células *T* coadyuvantes que, a su vez, producen citoquinas; éstas estimulan la proliferación de las células *B* y la secreción de anticuerpos.

Por su parte, se produce la respuesta de los linfocitos T citotóxicos cuando las proteínas antigénicas se originan en el interior de las células. Acontece así con los patógenos intracelulares, como los virus. En este caso, los antígenos sintetizados en el interior celular, tras su degradación, aparecen en la superficie de las células en asociación con los componentes del MHC de clase I. Las células precursoras de los linfocitos citotóxicos reconocen luego los complejos antígeno-MHC de clase I y maduran transformándose en células asesinas que eliminan selectivamente las células infectadas por el patógeno.



Después de eliminar al agente invasor, nuestro sistema inmunitario "guarda memoria de este contacto", para que nuestro organismo lo reconozca en adelante y evite cualquier ataque del agente infeccioso. Los principales representantes de la memoria inmunitaria son los clones de células *T*; pueden sobrevivir durante largos períodos, incluso la vida entera de un individuo. A través de la producción de citoquinas, los clones facilitan la activación de las células *B* productoras de anticuerpos y de las células *T* citotóxicas precursoras, cuando vuelvan a encontrarse con el microorganismo de su especificidad.

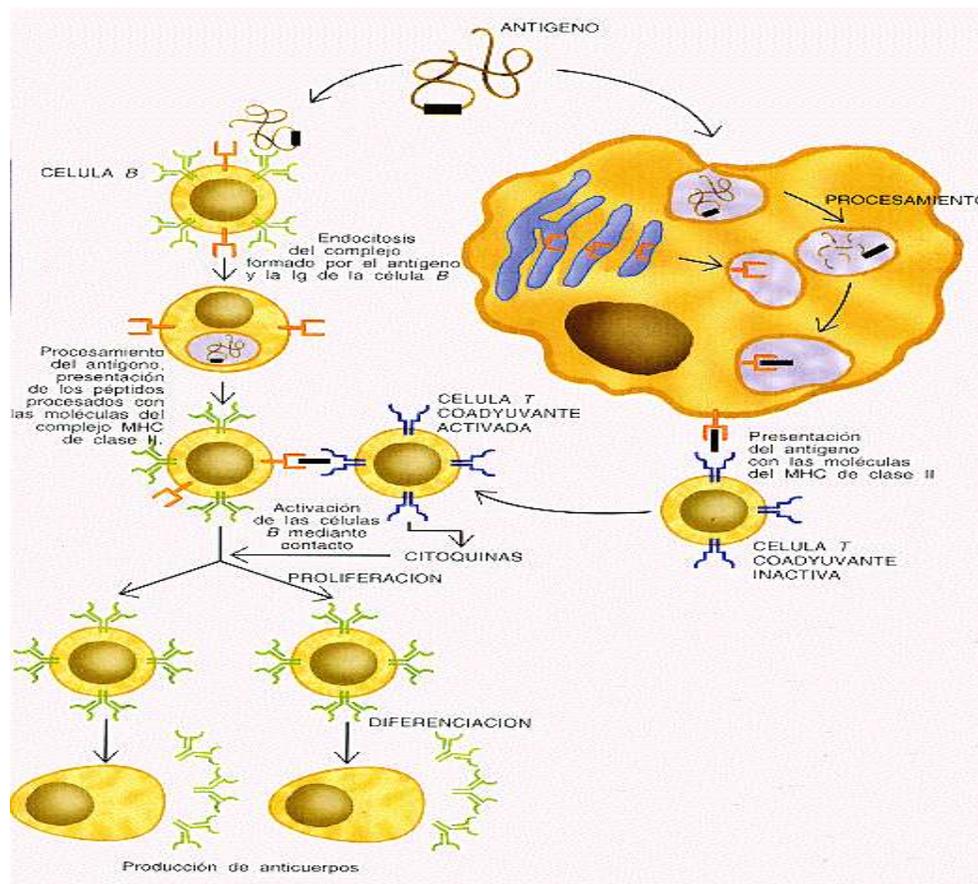


**LOS PRINCIPALES MECANISMOS EFECTORES** del sistema inmunitario son tres: producción de anticuerpos, inflamación y citotoxicidad. El antígeno pasa al interior de una célula presentadora de antígenos; ésta expone, en su superficie, fragmentos del mismo asociados con el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II. Entonces, células *T* inactivas reconocen el complejo constituido por antígeno y MHC y se multiplican en



**consecuencia. Las células T activadas median los tres mecanismos efectores a través de la producción de citoquinas específicas.**

El principio de la vacunación se nos ofrece entonces en su máxima expresión. A través de la vacuna quedamos expuestos a un "material biológico" que imita al agente infeccioso. Por eso, el sistema inmunitario desencadena la resistencia ante el patógeno y lo memoriza, sin experimentar la infección ni la enfermedad. El proceso viene a ser como introducir en el organismo un "chip" de memoria con determinadas instrucciones. Para vacunar contra un patógeno, se inocula en el organismo un microorganismo muerto (vacunas muertas), un microorganismo vivo pero incapacitado para desencadenar la enfermedad (vacunas vivas atenuadas) o una porción purificada del patógeno (vacunas de subunidades).



**LAS CELULAS T ayudan a las células B a producir anticuerpos. La unión del antígeno a inmunoglobulinas de superficie sirve de señal de las células B; al**



**mismo tiempo, el antígeno pasa al interior de las células presentadoras de antígeno, que lo degradan en péptidos y estos se asocian con las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II y activan a las células T coadyuvantes inactivas. El antígeno ligado y las señales de las células T coadyuvantes activadas provocan que las células B comiencen a multiplicarse y a diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos**

Las vacunas son generalmente utilizadas como una forma de inmunoprolifaxis, de tal manera que confieran protección aún mucho tiempo antes de la exposición al agente infeccioso. El sistema inmunológico específico o adaptativo, con sus linfocitos B y T, es el responsable de generar la inmunidad duradera que sigue a una infección natural o a las inmunizaciones.

La respuesta inmune depende de la estructura antigénica del microorganismo o la de sus productos químicos (toxinas). Luego de la exposición al antígeno, las células B y T proliferan en clones y producen anticuerpos y células efectoras específicas.

### **INMUNOGENOS Y ANTIGENOS:**

Cualquier sustancia capaz de inducir una respuesta inmune específica cuando es introducida dentro del organismo es un inmunógeno, por lo tanto, **inmunogenicidad** es la capacidad de una sustancia de inducir una respuesta inmune detectable.

Los antígenos son sustancias capaces de ser reconocidas por los linfocitos T y B y de unirse a los receptores específicos de su superficie y en consecuencia, de ser objeto de una respuesta inmune específica. **Antigenicidad** es la capacidad de un antígeno de ser reconocido y unirse a un receptor de células T o B específicos. Como es lógico en vacunas, los antígenos de interés son los de los microorganismos patógenos que, además, son inmunógenos, es decir los antígenos inmunizantes y en concreto los que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria protectora de la infección clínica en cuestión.

#### **Factores determinantes de la inmunogenicidad:**

a- Naturaleza fisicoquímica de la sustancia:

Para ser inmunógena, una sustancia debe ser extraña al organismo que se ha de inmunizar, de elevado peso molecular, poseer cierta complejidad química y



ser biodegradable una vez introducida en el organismo. Sólo las **moléculas extrañas al huésped** inmunizado tienen capacidad inmunógena en dicho individuo. Cuanto más extraña es una sustancia, mayor es la respuesta inmunitaria que desencadena, es decir, cuanto más extraño es el antígeno, más inmunógeno.

Cuanto mayor es el **peso molecular** de una sustancia, mayor es su inmunogenicidad.

Para ser inmunógena debe poseer cierta **complejidad química** y ser a la vez **estable**, para poder alcanzar el lugar de interacción con las células del sistema inmune y **biodegradable** o sea ser susceptibles a degradación enzimática como se produce durante el procesamiento del antígeno por la célula presentadora de antígeno.

b- Características genéticas del huésped:

La habilidad de producir una respuesta inmune determinada es hereditaria. Si el huésped no posee los genes necesarios para la respuesta inmune frente a un inmunógeno determinado, esta no se producirá aunque la sustancia reúna todas las características mencionadas antes, que le confieren potencial inmunógeno.

c- Dosis y vía de entrada del inmunógeno:

|                   | <b>Immunogenicidad incrementada</b>                        | <b>Immunogenicidad disminuída</b> |
|-------------------|--|-----------------------------------|
| <b>Dosis</b>      | intermedia   | elevada o baja                    |
| <b>Vía</b>        | subcutánea > intraperitoneal > intravenosa o intragástrica |                                   |
| <b>Forma</b>      | particulada  | soluble                           |
|                   | desnaturalizada  | nativa                            |
| <b>Adyuvantes</b> | liberación lenta   | liberación rápida                 |



### Antígenos inmunizantes:

No todas las moléculas que contienen los microorganismos patógenos son inmunógenas y/o antigénicas. En los virus, por ejemplo, sólo algunos componentes proteicos de la cubierta o del núcleo son capaces de desencadenar respuesta inmune y ser reconocidos de forma específica por anticuerpos y receptores de linfocitos T. El antígeno inmunizante puede ser una sustancia soluble producida por un microorganismo (toxoides) o una sustancia presente en el microorganismo, especialmente en su superficie. La mayoría de los antígenos inmunizantes utilizados en vacunación son proteínas o polisacáridos capsulares.

### Antígenos T- dependientes y T- independientes:

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.

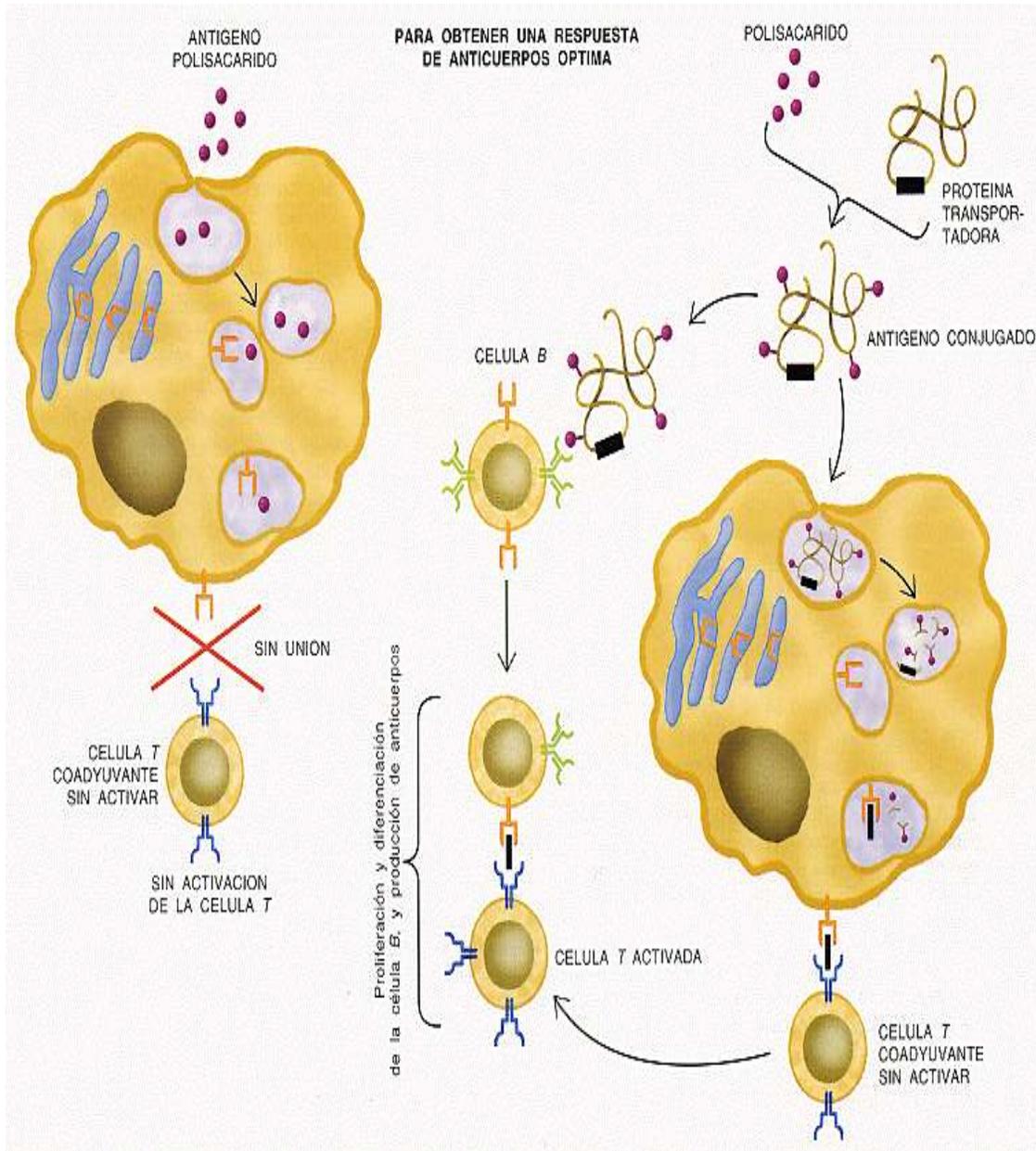
#### **T- dependientes**

- 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

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 (carrier) como el toxoide tetánico y diftérico (es el caso de la vacuna triple bacteriana conjugada con el componente *H influenzae tipo b*) o a otras proteínas (ej: vacuna antineumococo heptavalente).



**PARA OBTENER UNA RESPUESTA** de anticuerpos óptima a una estructura de carbohidratos (PLS) que no acostumbra ser inmunogénica para las células T, se une covalentemente al carbohidrato una proteína portadora. El glucoconjugado es procesado por las CPA, que presentan los epítomos de la proteína portadora a las células T coadyuvantes. Estas células T activadas ayudarán a las células B que han sido señaladas por la unión del



**carbohidrato e inmunoglobulinas específicas expuestas en la superficie.**  
CPA: célula procesadora de antígeno PLS: polisacárido

### **MECANISMOS EFECTORES. ELIMINACION DEL ANTIGENO:**

#### **Anticuerpos:**

Los anticuerpos pueden participar en la defensa del huésped contra la infección y en la eliminación de los agentes patógenos mediante 5 mecanismos principales:

##### a- Neutralización de toxinas bacterianas:

La forma más simple que utilizan los anticuerpos para protegernos de los microorganismos y sus productos es fijándose a ellos y por lo tanto bloqueando su acceso a las células a destruir (toxinas) o a infectar (virus). Este es el mecanismo protector frente al tétanos y a la difteria.

##### b- Neutralización de virus:

Los anticuerpos también pueden neutralizar partículas víricas completas, así impiden su entrada a la célula y su posterior replicación. Una vez que el virus penetró en la célula diana, la neutralización es menos importante y el papel principal para la eliminación de la infección lo tienen los linfocitos T citotóxicos.

##### c- Oponización- activación de los fagocitos:

La fijación por los anticuerpos no es suficiente por sí sola para impedir la replicación de las bacterias que se multiplican fuera de las células. En este caso el papel de los anticuerpos que cubren las bacterias es facilitar el reconocimiento como producto extraño por los fagocitos, los cuales las ingieren y destruyen (opsonización).

##### d- Activación del complemento:

Su principal función, al igual que la de los anticuerpos, es facilitar a los fagocitos la ingestión y destrucción de las bacterias.

##### e- Lisis por células NK (natural killer):



Los anticuerpos IgG se unen a los receptores Fc de la superficie de las células NK y las preparan para realizar una lisis celular específica de antígeno denominada citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

### Linfocitos:

Algunas bacterias, parásitos y todos los virus se replican en el interior de las células, donde no llegan los anticuerpos. En este caso, la destrucción de los antígenos está a cargo de los linfocitos T citotóxicos.

a- Citotoxicidad por linfocitos T citotóxicos:

Son fundamentales en el control de infecciones víricas, como es el caso de las vacunas a gérmenes vivos atenuados.

b- Activación de macrófagos infectados por bacterias por las células Th1:

Algunas bacterias intracelulares (ej: *M tuberculosis*) sobreviven porque las vesículas que ocupan dentro del macrófago no se fusiona con los lisosomas. Estas infecciones pueden ser controladas por los linfocitos Th1, los cuales activan al macrófago induciendo la fusión de los lisosomas con las vesículas.

## CINETICA DE LA RESPUESTA INMUNE:

### **RESPUESTA PRIMARIA Y SECUNDARIA.**

La primera exposición de un individuo a un antígeno vaccinal, se denomina inmunización primaria. La respuesta inmunitaria que se produce (relativamente débil y de corta duración) es la **respuesta primaria**.

La segunda o posteriores exposiciones al mismo antígeno se denomina inmunización secundaria y la respuesta generada, más intensa y duradera que la primera, es la **respuesta secundaria** (booster).

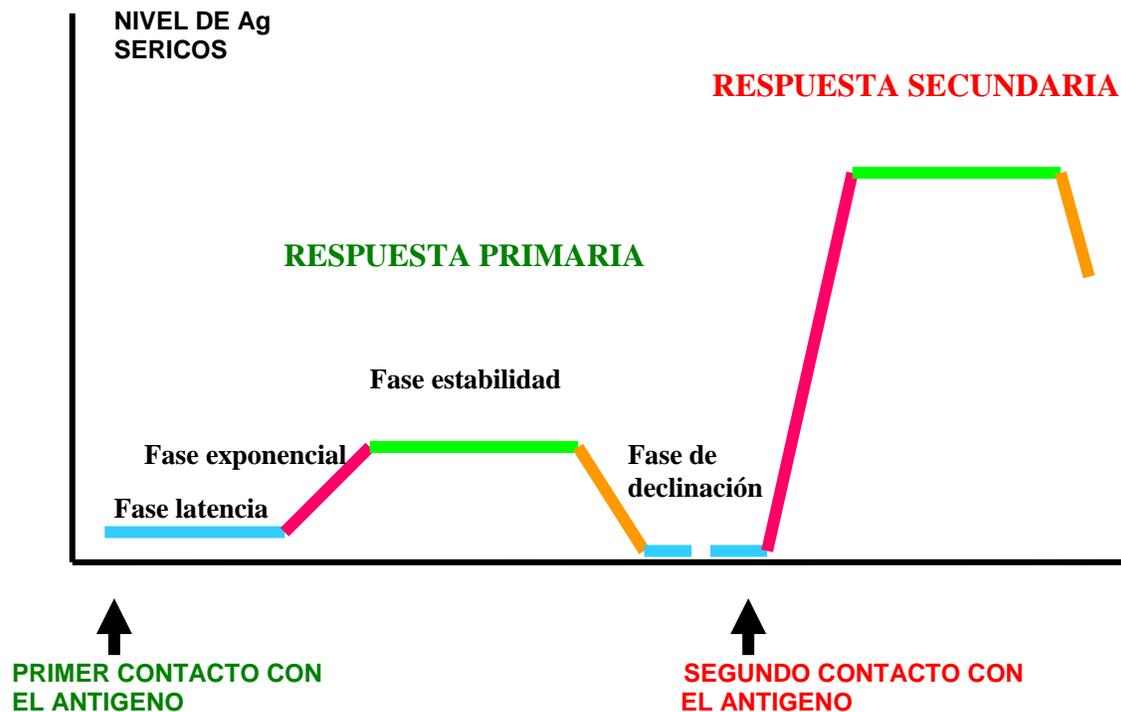
### Respuesta Primaria:

La respuesta primaria de anticuerpos puede dividirse en 4 fases:



- 1- 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.
- 2- 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.
- 3- Fase de estabilidad: el título de anticuerpos permanece estacionario (equilibrio entre la producción y degradación de anticuerpos)
- 4- Fase de declinación: la concentración de anticuerpos decrece como reflejo del declive de la respuesta inmune y la progresiva eliminación del antígeno.

## RESPUESTA INMUNE PRIMARIA Y SECUNDARIA





### Respuesta secundaria:

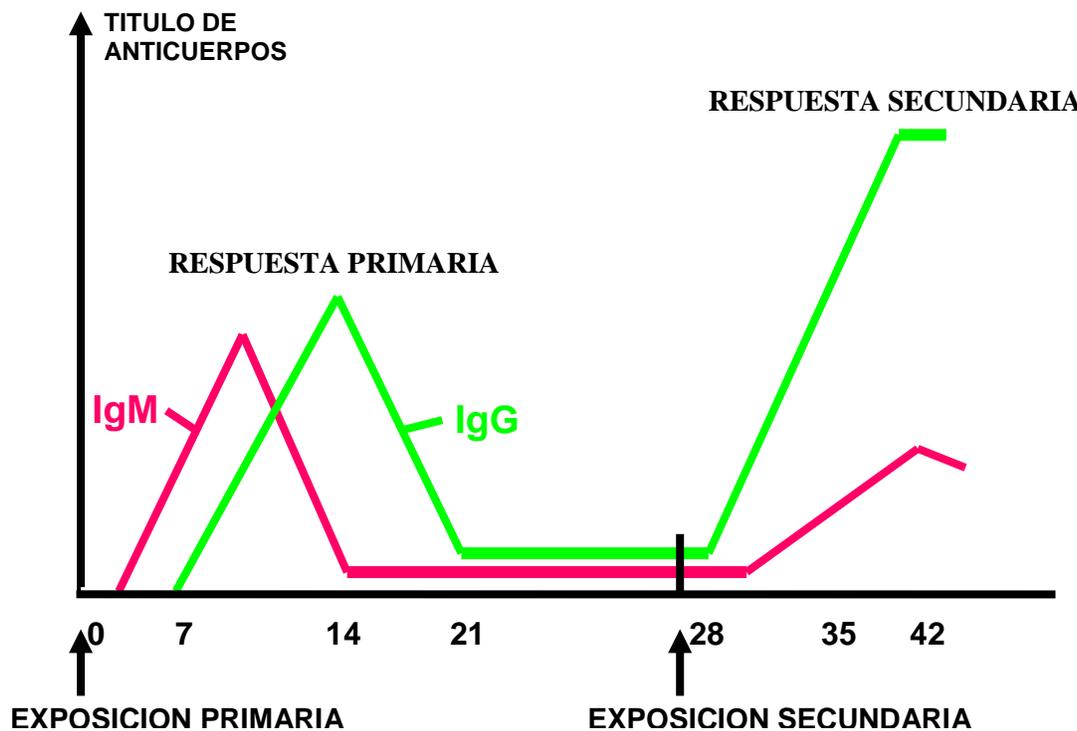
La reexposición al mismo antígeno vaccinal al cabo de un tiempo induce una respuesta inmune secundaria mucha más intensa y duradera que la primaria. La fase de latencia es más corta, el incremento de títulos de anticuerpos más rápido y los niveles alcanzados más elevados, continuando la producción durante un largo período incluso años. La mayoría de los anticuerpos producidos son de tipo IgG. 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.

El objetivo de los programas de vacunación es el establecimiento de esta memoria para la generación de respuestas secundarias específicas intensas y duraderas, que eviten la infección clínica en caso de un nuevo contacto con el agente infeccioso. La respuesta secundaria puede incrementarse en las inmunizaciones sucesivas hasta que se alcance el límite fisiológico máximo de respuesta.

Todos los inmunógenos vaccinales pueden inducir respuesta primaria, pero sólo los antígenos T- dependientes (proteicos) son capaces de una respuesta inmune secundaria. Los antígenos T- independientes (polisacáridos capsulares) no inducen memoria inmunológica, lo que hace que la respuesta secundaria tenga las mismas características que la primaria.



### ANTICUERPOS IgM e IgG EN RESPUESTAS INMUNES PRIMARIAS Y SECUNDARIAS





| Parámetro                          | Respuesta primaria  | Respuesta secundaria |
|------------------------------------|---------------------|----------------------|
| Linf. B que responden              | Linf B vírgenes     | Linf B memoria       |
| Cel presentadora de Ag             | Macrófagos          | Linf B memoria       |
| Latencia                           | 5 – 10 días         | 1 – 3 días           |
| Pico título anticuerpos            | Bajo                | Alto                 |
| Persistencia del título            | Corta               | Larga                |
| Tipos de anticuerpos               | IgM > IgG           | IgG o IgA (Sabin)    |
| Afinidad Ac por Ag                 | Baja                | Elevada              |
| Inducción                          | Todos los antígenos | Sólo T- dependientes |
| Dosis de Ag para generar respuesta | Elevada             | Baja                 |

Ac: anticuerpos Ag: antígenos Linf B: linfocitos B

### 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).

### **Vacunas de ADN**

Al inicio de la década de 1990 se demostró que era posible introducir en las células el ADN desnudo o los llamados plásmidos. Posteriormente, se informó que era posible inducir una respuesta humoral contra el antígeno codificado en dicho plásmido, aunque sólo fue hasta el año 1993, cuando se demostró que se podía inducir una respuesta inmune protectora contra un reto letal con el virus de la influenza en ratones inmunizados con ADN, estableciéndose firmemente el concepto de lo que hoy se conoce como vacunas de tercera generación o vacunas de ADN.

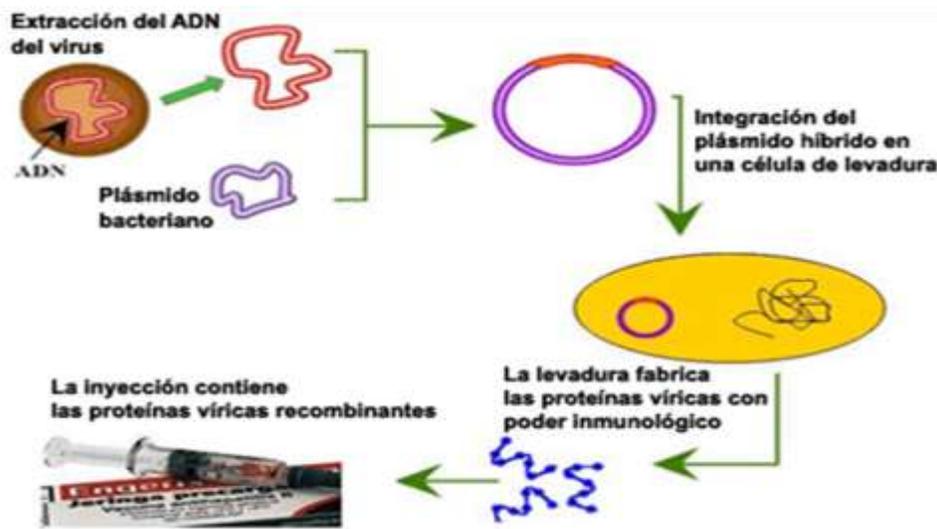
Las vacunas de ADN, también conocidas como vacunas genéticas, vacunas de ácidos nucleicos o vacunas de ADN desnudo, entre otros términos, emplean una metodología relativamente simple que ha abierto una nueva era en la inmunología, con un alto potencial como vacunas profilácticas y terapéuticas. Las vacunas de ADN presentan las características de las vacunas tradicionales, pero a su vez ofrecen ventajas adicionales, como las siguientes:

- a) seguridad, dado que no usan microorganismos vivos;
- b) capacidad de inducir una respuesta inmune celular y humoral;
- c) menor costo cuando se producen a gran escala; y
- d) vida media mayor, por lo que se consigue una mejor estabilidad en cuanto a la temperatura de almacenamiento y transporte, lo que permite prescindir de la cadena fría utilizada en las vacunas convencionales.

### **Estructura de las vacunas de ADN**



Las vacunas de ADN están compuestas por un plásmido bacteriano o también llamado vector en el cual se ha insertado una secuencia de ADN que codifica para un antígeno de interés o proteína (por ejemplo virus hepatitis B), por lo tanto los vectores son la unidad funcional de las vacunas de ADN. Los plásmidos bacterianos son moléculas de ADN circular que se autorreplican de forma extracromosómica (fuera del núcleo) en las bacterias y se han utilizado de forma amplia para la expresión de proteínas en sistemas de mamíferos. Los genes codificados en estos plásmidos se encuentran bajo el control de promotores, casi siempre de origen viral, como el del citomegalovirus humano (CMV), los promotores son secuencias cortas de ADN; a éste se unen diversos factores de transcripción que ayudan a guiar y activar a las polimerasas que darán lugar a la proteína. Seguido del promotor se encuentra el gen de interés, que a su vez está seguido por una señal de poliadenilación que ayuda a estabilizar el transcrito del gen de interés para que no sea degradado. Los plásmidos utilizados como vacunas de ADN se obtienen mediante la introducción del vector en bacterias competentes como *E. coli* previamente tratadas con una mezcla de cationes divalentes que las hacen permeables temporalmente a pequeñas moléculas de ADN.



## Mecanismos de inducción de respuesta inmune por las vacunas de ADN



Las vacunas de ADN se basan en la inyección directa en el huésped de un plásmido que codifica para un antígeno de un patógeno, en lugar del antígeno proteico o del patógeno atenuado o muerto. Al ser las células del paciente las que producen la proteína, el antígeno no contiene impurezas, al contrario que en las vacunas tradicionales, donde en el proceso de purificación pueden quedar trazas de antibióticos o proteínas del medio de cultivo. La expresión del antígeno dentro de las células del huésped puede inducir una respuesta inmune completa y duradera. Esta respuesta incluye anticuerpos, aunque es frecuentemente más débil que la que se puede obtener con vacunas recombinantes, así como una activación fuerte y duradera de células T cooperadoras y citotóxicas o de respuesta celular.

Un aspecto que aún no se comprende del todo consiste en la interacción de la vacuna de ADN con el sistema inmune. Las cantidades del antígeno que se producen cuando se administra el plásmido están en el orden de los picogramos o nanogramos. Estos niveles relativamente pequeños de antígeno hacen pensar que la respuesta inmune tan fuerte y sostenida se debe al tipo de células que capturan el ADN, ya que es necesario que células especializadas llamadas células presentadoras de antígeno (CPA) capturen el antígeno lo procesen y lo presenten a otras células del sistema inmune como como los linfocitos T.

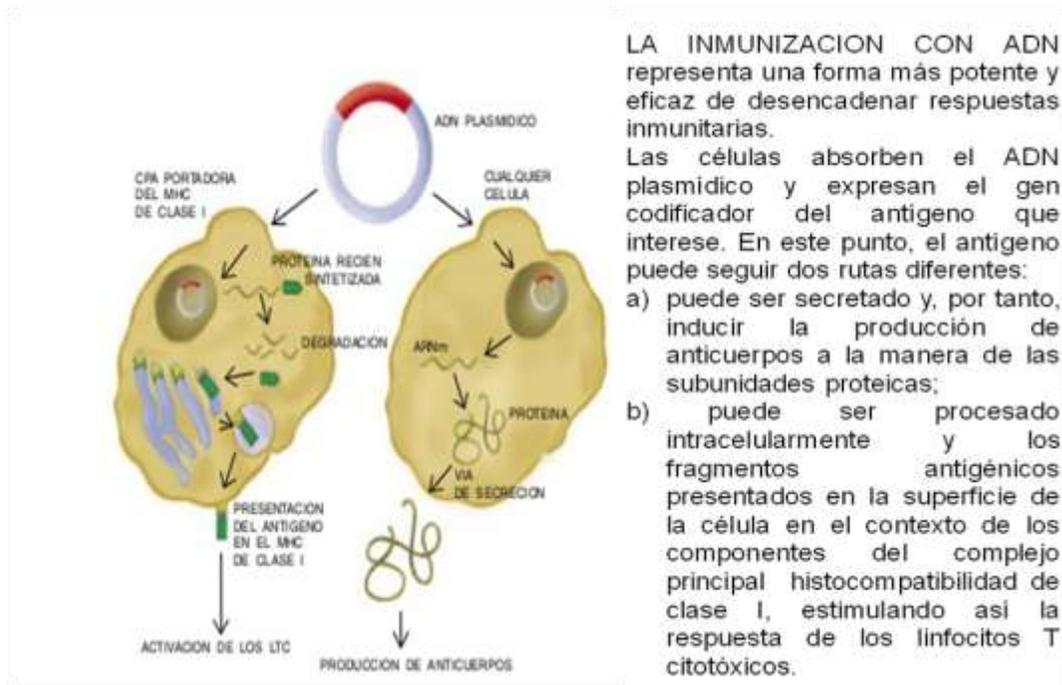
Existen tres mecanismos por el que el antígeno es procesado y presentado al sistema inmune tras la vacunación con ADN. (**Figura 3**).

a) El ADN desnudo podría ser capturado directamente por las CPA, éstas células poseen en su superficie una molécula que es conocida como CMH (Complejo Principal de Histocompatibilidad) de clase II, a través de esta molécula las CPA presentan el antígeno a los linfocitos T cooperadores, dependiendo del tipo de célula cooperadora es también el tipo de respuesta que se activa, para Th1 se activa la respuesta celular, para Th2 se activa la respuesta humoral y para Th3 se activa la respuesta en mucosas. Se sabe que éste tipo de células se encuentran presentes en pequeñas cantidades en el músculo y que constituyen un potente estímulo para el sistema inmune. Tan sólo se requieren 100 CPAs para activar al sistema inmune, y ésta cantidad no es difícil de transfectar si consideramos que 8% de las células en la epidermis corresponden a CPA.

b) El otro mecanismo esta relacionado con la adquisición del ADN por las células musculares y queratinocitos, las cuales no poseen CMH de clase II, en su lugar poseen CMH de clase I, que ayuda a la activación de células T de tipo citotóxico con la capacidad de destruir células que se encuentren infectadas.



c) El tercer mecanismo es una presentación cruzada, es decir, que a su vez el ADN sea capturado por una célula muscular y por una CPA.



## ANAFILAXIA

**Definición:** Se considera anafilaxia a cualquiera de las siguientes situaciones siempre y cuando, se manifieste por los menos 1 de los 3 criterios en el lapso de minutos a horas (Allergy 66 (2011) 1-14).



- 1- Comienzo inmediato de los síntomas con compromiso cutáneo y/o mucoso y por lo menos 1 de los siguientes:
  - compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxia)
  - compromiso cardiovascular (hipotensión, colapso)
- 2- Dos o más de los siguientes que ocurran rápidamente posterior a la exposición a un determinado antígeno.
  - a- compromiso cutáneo o mucoso
  - b- compromiso respiratorio
  - c- compromiso cardiovascular



d- síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal tipo cólico, vómitos)

3- Hipotensión posterior a la exposición a un antígeno ya conocido por el paciente.

**El diagnóstico es básicamente clínico.**

La anafilaxia mediada por IgE, IgG, complemento o complejos inmunes es denominada anafilaxia mediada inmunológicamente versus la anafilaxia no alérgica (antes llamada reacción anafilactoide).

➤ **Características:**

- En niños su presentación es infrecuente (menos de 1 caso cada 200.000 inmunizaciones)
- La intensidad del proceso suele relacionarse con la rapidez de la instauración de los síntomas (entre escasos minutos y dos horas).
- Se presenta con una amplia combinación de signos y síntomas.
- La recurrencia no es infrecuente pudiendo ocurrir en un período de 2 a 48 horas.

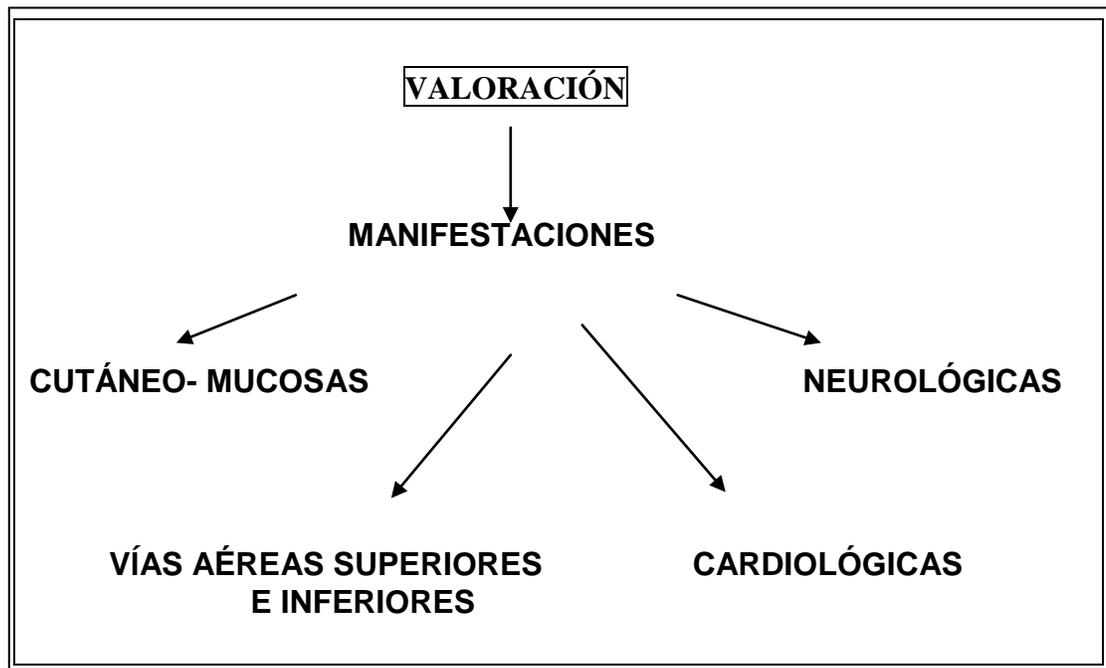
➤ **Aspectos clínicos de la Anafilaxia**

| Aparatos y Sistemas        | Signos y síntomas   |
|----------------------------|---|
| ❖ Piel y mucosas           | Eritema- urticaria- prurito nasal-<br>Edema periorbitario- angioedema- rubefacción- palidez- cianosis   |
| ❖ Aparato respiratorio     | a) vías aéreas superiores:<br>estornudos- rinorrea- ronquera- edema glossofaríngeo- estridor<br>b) <u>vías aéreas inferiores:</u><br>disnea- broncoespasmo- sibilancias- apnea- asfixia |
| ❖ Aparato cardiovascular   | Taquicardia- arritmia- hipotensión- paro  |
| ❖ Aparato gastrointestinal | Disfagia- náuseas- vómitos- cólicos intestinales- diarrea- incontinencia  |
| ❖ Aparato genitourinario   | Cólicos uterinos- incontinencia urinaria  |
| ❖ Sist. Nervioso           | Ansiedad- convulsiones- pérdida de la conciencia  |



- Para el diagnóstico diferencial la relacionaremos con la reacción vagal o la lipotimia. Mientras que estas 2 entidades se presenta la palidez y pérdida de conciencia en forma brusca, en la anafilaxia son más frecuentes las manifestaciones de las vías aéreas superiores y cutáneo- mucosas y en la reacción vagal la bradicardia.

### Actitud y tratamiento de la Anafilaxia







La **adrenalina** es el pilar del tratamiento y se debe administrar de inmediato. El retraso en su administración empeora el pronóstico.

- Dosis: 0,01 mg/kg (0,01 ml/kg o 1 décima cada 10 kg de peso) de la concentración 1/1000.
- Dosis máxima: 0,3 a 0,5 ml. Puede repetirse cada 5 – 15 minutos
- Vía de administración: **INTRAMUSCULAR** (región anterolateral del muslo)

Existen actualmente en el mercado dispositivos de autoinyección de adrenalina (Epi-Pen) a dosis de 0,15 ml y 0,30 ml. (Dosis: 0.15 ml menores de 30 kg y 0.30 ml mayores de 30 kg)

### ¿QUE HACER FRENTE A PACIENTES QUE HAN PRESENTADO REACCIÓN ANAFILÁCTICA PREVIA ANTE LA APLICACIÓN DE UNA NUEVA VACUNA?

- Sería deseable que en aquellos pacientes con alergia alimentaria confirmada (huevo, leche) que se relacionan con el contenido de algunas vacunas, portarán un informe escrito por el especialista para poder ser premedicados previo a la aplicación del antígeno vaccinal.

Las vacunas cultivadas en embrión de pollo (antigripal y fiebre amarilla) tienen mayor posibilidad de producir anafilaxia porque tiene mayor concentración de proteínas del huevo y la mayoría tienen ovoalbúmina.

Las vacunas cultivadas en fibroblastos de embrión de pollo (parotiditis, sarampión) tienen menor dosis de proteínas del huevo y dan menor reacción anafiláctica. Pero tienen neomicina y gelatina que son causas de anafilaxia.

La vacuna antirrábica puede ser elaborada en tres medios: embrión de pollo, cultivos celulares y tejido nervioso. Debido a su escaso contenido de proteínas de huevo (picogramos a nanogramos), los pacientes alérgicos al huevo pueden ser vacunados con la desarrollada en cultivos de embrión de pollo.

- Así también aquellos que recibieron una vacuna y desarrollaron reacción anafiláctica, pueden no ser alérgicos alimentarios, pero pueden presentar alergia a antibióticos (neomicina, polimixina B que se utilizan como conservantes) o alérgicos a la gelatina que se utiliza como estabilizador.



## RECOMENDACIONES GENERALES

- Las recomendaciones actuales para la vacunación segura de niños **con alergia mediada por IgE** son las siguientes:
- El médico especialista que ha diagnosticado la alergia debe informar a los padres de su afección y dejar constancia en la libreta sanitaria.
- Las personas identificadas deben vacunarse en centros que cuenten con infraestructura acorde a la potencial situación de emergencia (medicación específica, acceso a unidades de cuidados intensivos o soporte respiratorio).
- Una vez aplicada la vacuna, deberá controlarse al niño por un período de 30 a 120 minutos, según la indicación del alergólogo.
- En el caso de presentar un cuadro compatible con anafilaxia, deberá seguirse el protocolo correspondiente y reportar la reacción adversa.
- Si presentara reacción anafiláctica moderada o grave, se hospitalizará al paciente por 24 h, por la posibilidad de realizar una reacción bifásica.
- Aquellas personas alérgicas que deban recibir una vacuna con contenido conocido del alérgeno responsable de su alergia, debe premedicarse (24 a 48 hs previas al acto vacunal) con difenhidramina 2 a 5 mg/kg/día y prednisona 1 mg/kg/día hasta 24 hs posteriores a la vacunación
- En líneas generales, en niños con diagnóstico de alergia a algún componente de las vacunas, con riesgo de anafilaxia, el pediatra deberá interconsultar con el especialista en alergología infantil para definir una vacunación segura.
- *Es importante no permitir que un niño quede sin vacunar por desconocimiento o miedo, ya que se expone a él, a su familia y a la población general a riesgos mayores.*

## ANEXO

### RECOMENDACIONES DE VACUNAS EN NIÑOS CON ALERGIA

**Galicchio M., Uboldi A., Gervasoni M.**

Las reacciones alérgicas pueden producirse tras la administración de cualquier fármaco, en general, de cualquier sustancia que sea ajena al propio organismo. Las que ocurren como consecuencia de la administración de vacunas se manifiestan con prurito, edema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión e incluso



choque anafiláctico. También pueden darse reacciones de hipersensibilidad retardada. Sin embargo, la anafilaxia (reacción de hipersensibilidad tipo I) relacionada con componentes de las vacunas es rara.

La vacunación es una importante herramienta de salud pública para el control de enfermedades inmunoprevenibles. No debería suspenderse si no está realmente justificado.

Las vacunas no sólo contienen el antígeno que estimula la respuesta inmune en el individuo, sino también otros componentes como alimentos.

### **Reacciones alérgicas y componentes de las vacunas**

Las reacciones alérgicas a las vacunas pueden ser debidas al propio antígeno, a las proteínas residuales del proceso de fabricación y a los agentes antimicrobianos, estabilizantes, conservantes y cualquier otro elemento que se utilice en el proceso de elaboración.

#### ***a) Reacciones alérgicas por el propio antígeno de la vacuna***

Las provocadas por el propio antígeno de la vacuna son excepcionales. Si ocurriera implica contraindicación absoluta para nuevas dosis de la vacuna implicada.

#### ***b) Reacciones alérgicas por proteínas residuales: proteínas de huevo***

De las alergias causadas por proteínas residuales, las más frecuentes son las relacionadas con las del huevo. Se estima que entre 1,3 y 1,5% de los niños y el 0,2% de adultos son alérgicos al huevo y que esta condición está presente en el 5% de los niños atópicos. La cantidad de proteínas de huevo presentes en una vacuna depende del proceso de fabricación, pudiendo distinguirse los dos tipos siguientes:

#### **b.1- Vacunas preparadas a partir de fibroblastos de embriones de pollo**



Las vacunas de la rabia y la vacuna triple vírica son preparadas a partir de fibroblastos de embriones de pollo. El producto final contiene sólo trazas de proteínas residuales relacionadas con el huevo, del orden de unas 100.000 veces menos que la cantidad mínima necesaria para provocar una reacción visible en una prueba de provocación.

En la actualidad se acepta que la vacuna triple vírica se puede administrar a niños con alergia demostrada al huevo y sin pruebas cutáneas previas, ya que éstas no predicen la intensidad de la reacción. Los *Centers for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos no contemplan la alergia al huevo como contraindicación para la vacunación de triple vírica lo mismo ocurre con la *Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica*, integrada en la *Asociación Española de Pediatría*.

### **b.2- Vacunas preparadas en huevos embrionados de pollo**

Otras vacunas como las de la gripe, una de las formulaciones hepatitis A (virosonica), la de la fiebre amarilla se obtienen a partir de huevos embrionados de pollo.

La vacunación parece ser inocua en pacientes con alergia a proteínas de huevo cuando la cantidad de ovoalbúmina no excede 1,2 µg/ml (equivalente a 0,6 µg/dosis) como ha sido demostrado en diversos estudios.

Las nuevas guías publicadas en diciembre de 2010 por el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) se establece que no es necesaria esta prueba previa a la vacunación.

### **c) Reacciones alérgicas por proteínas residuales: proteínas de levadura**

Las actuales vacunas recombinantes frente a hepatitis B, y una de las vacunas frente a VPH oncogénicos (*Gardasil®*) se fabrican utilizando cultivos celulares de *Saccharomyces cerevisiae*, conocida como levadura de cerveza o de



panadería, que se utiliza ampliamente en panadería y en otros productos obtenidos por fermentación (como vino, sidra, cerveza).

Las vacunas frente a hepatitis B, monovalentes o combinadas, pueden contener cantidades residuales de proteínas de levadura..

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata tras la vacunación con hepatitis B con muy baja frecuencia (del orden de 1 por 1.000.000 de dosis)

## **D) Reacciones a otros componentes**

### **D.1- Neomicina**

Ciertas vacunas como la triple vírica, la antivaricela, la vacuna inactivada de polio ( IPV) y su combinación en pentavalentes y hexavalentes, la mayoría de vacunas antigripales, la antirrábica y alguna de las vacunas frente a hepatitis A (*Havrix®*, *Twinrix®*) contienen pequeñas cantidades de neomicina.

Las alergias de contacto a la neomicina, no constituyen una contraindicación (respuesta inmune retardada).

### **D.2- Gelatina**

La gelatina es un estabilizante que puede ocasionar reacciones alérgicas, que son más

frecuentes entre la población japonesa. Sakaguchi y colaboradores, encontraron que los

antígenos HLA-DQB1\*0303 y HLA-DPB1\*0402 se relacionaban con la respuesta mediada por IgE a la gelatina.

### **D.3- Propiolactona**

La propiolactona es una agente inactivante que se utiliza en vacunas antirrábicas y se le atribuye un riesgo de anafilaxia del 1:10.000

.



#### D.4- Derivados del mercurio

Los conservantes como el tiomersal o timerosal (compuesto orgánico de mercurio), también pueden estar implicados en reacciones alérgicas, pero como su potencial reactogenicidad se limita a una respuesta retardada, no contraindica la administración de vacunas.

#### D.5- Látex

Muchas vacunas son almacenadas o dispensadas en recipientes que contienen látex, lo que se ha de tener en cuenta en personas alérgicas a esta sustancia. El riesgo de parece ser mínimo. Actualmente solo *Vaqta*®, *Menjugate Kit*® y *Menveo*® lo presentan en su envase.

#### **Alergia a las proteínas de origen bovino/ porcino, APOV, APOP (alergia a las proteínas de leche de vaca, APLV)**

Los niños con antecedentes de alergia a las proteínas de origen bovino/ porcino, APOB, APOP (alergia a las proteínas de leche de vaca, APLV) son una población con riesgo de experimentar reacciones alérgicas graves ante diferentes compuestos que puedan contener estas proteínas. Las trazas de proteínas bovinas proceden tanto del medio de cultivo como de la gelatina (generalmente de origen porcino) usada como estabilizador pudiendo existir también reacción cruzada. Si bien no existen datos de prevalencia en Argentina, se calcula a nivel mundial que la alergia a las proteínas de leche de vaca oscila entre el 2 y el 7,5%. Pero, la hipersensibilidad inmediata es estimada en 1-2% en niños pequeños. Parisi y col. comunicaron en el año 2009 cuatro casos de reacciones alérgicas en niños con alergia a la proteína bovina luego de la administración de vacuna polio oral en el marco de la campaña de vacunación realizada ese año. Los autores demostraron que la vacuna utilizada (*Polioral*® Sclavo, Siena, Italia) contenía restos de proteínas lácteas.

Recientemente se notificaron en la provincia de Santa Fe dos casos de alergia en niños con alergia a las proteínas de leche de vaca que recibieron vacuna



Sabin y doble viral, uno de ellos, y vacuna Salk y doble viral, el otro. Ambos niños recibieron el tratamiento correspondiente y se recuperaron sin secuelas.

**Tabla 1- Estudios posibles de realizar frente a antecedentes alérgicos en vacunas**

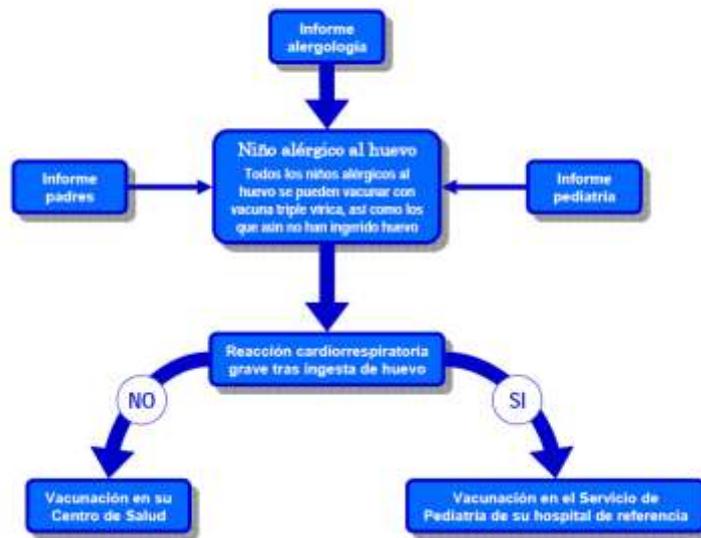
| Vacuna                            | Prueba cutánea                                    | IgE específica  |
|-----------------------------------|---|-----------------|
| DTaP                              | DTaP, DT, toxoide tetánico, gelatina              | Gelatina        |
| Hepatitis B                       | Hepatitis B, levadura                             | Levadura        |
| Influenza                         | Influenza, huevo, gelatina                        | Huevo, gelatina |
| Sarampión, paperas, rubeola (SPR) | SPR, sarampión, paperas, rubeola, huevo, gelatina | Huevo, gelatina |
| Varicela zóster                   | Varicela, gelatina                                | Gelatina        |
| Fiebre amarilla                   | Fiebre amarilla, huevo, gelatina                  | Huevo, gelatina |

Fuente: adaptada de Wood RA. Allergic reactions to vaccines. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(6):521-6.

### Protocolo de vacunación con Triple Vírica en niños con alergia al huevo

- La alergia al huevo no se considera una contraindicación para la vacunación con triple vírica.
- Todos los niños alérgicos al huevo pueden vacunarse en su centro de vacunación con la vacuna triple vírica habitual, debiendo permanecer en observación, por precaución, 30 minutos tras la vacunación al igual que con otras vacunas.
- Los únicos niños que necesitan vacunarse en un hospital son los que han tenido reacciones cardiorrespiratorias graves tras la ingesta de huevo.
- Sólo los niños que hayan tenido una reacción anafiláctica con una dosis de triple vírica no deben ser vacunados con una segunda dosis.

**Tabla 2- Algoritmo de vacunación con Triple Viral en niños con antecedente de alergia al huevo-**

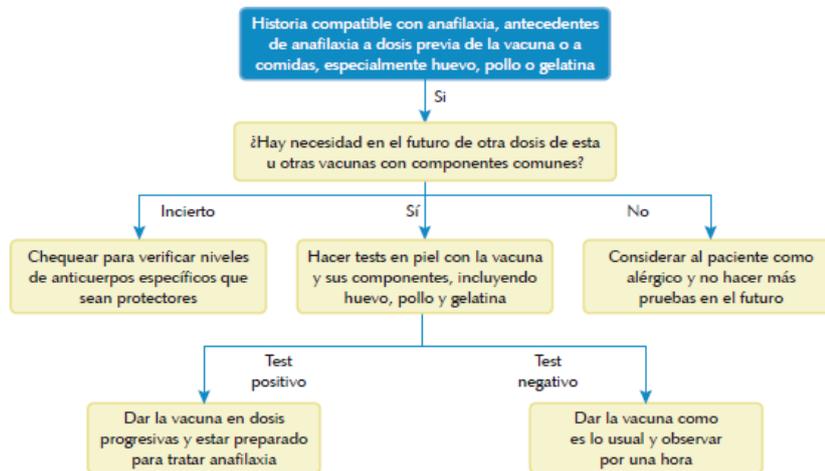


### Protocolo de vacunación antigripal en niños con alergia al huevo

La vacunación antigripal anual en niños sólo está indicada cuando presentan situaciones clínicas que implican un mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave o complicaciones en caso de infección gripal (niños de 6 meses a 2 años). También se indica para la vacunación de niños convivientes con otras personas que presenten estas situaciones clínicas y niños mayores de 2 años que presentan factores de riesgo

**En los niños que hayan presentado una reacción anafiláctica grave tras la ingesta de huevo o a una dosis previa de vacuna antigripal, la vacunación antigripal está contraindicada**

Tabla 3- Algoritmo frente a niños alérgicos



Fuente: tomado y adaptado de Adkinson F Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Simons ER, Holgate ST, et al. Middleton's allergy: Principles and practice. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier Inc.; 2014.

## Recomendaciones generales

### Ante un paciente con alergia a leche y/o huevo u otros componentes mediada por IgE, se recomienda:

- El médico especialista que ha diagnosticado la alergia debe informar a los padres de su condición de alergia, anotando en carnet de vacunación el diagnóstico
- Además debe informar al centro vacunatorio sobre la vacunación del niño alérgico
- Las personas identificadas de esta forma deben vacunarse en centros que cuenten con infraestructura acorde a la potencial situación de emergencia (medicación específica, acceso a unidades de cuidados intensivos o soporte respiratorio)
- Aquellas personas alérgicas que deban recibir una vacuna con contenido conocido del alérgeno responsable de su alergia, debe premedicarse (24 a 48 hs previas al acto vacunal) con difenhidramina 2 a 5 mg/kg/día y prednisona 1 mg/kg/día hasta 24 hs posteriores a la vacunación



- Una vez aplicada la vacuna, deberá controlarse al vacunado por un período de 30 minutos, hasta 2 horas según la indicación del especialista (debe vacunarse y controlarse por el especialista)
- En el caso de presentar un cuadro compatible con anafilaxia deberá seguirse el protocolo correspondiente según se indica en los lineamientos técnicos y el Manual de Vacunación Segura.
- Si presentara reacción anafiláctica moderada o severa se hospitalizará al paciente por 24 hs por probable reacción tardía y se medicará al alta con antihistamínicos y corticoides por 24 hs.

*(Comité Nacional de Infectología y Comité Nacional de Alergia. Arch Argent Pediatr 2018;116 Supl 2:S34-S47)*

### **Bibliografía:**

- 1) Ada G. Vaccines and vaccination. The New England Journal of Medicine, 2001;345 n° 14: 1042-53.
- 2) Salleras San Martí L y otros. Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones. 2003, 37-55.
- 3) Reed Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Seguridad y Contraindicaciones en Vacunas. 2015
- 4) Plotkin S., Orenstein W. 7th Ed edition, WB Sanders Co., Philadelphia, 2018.
- 5) Fainboim L, Satz I, Geffner J. Introducción a la Inmunología Humana. 4ª ed. Buenos Aires: 1999: caps. 2, 3, 4 y 5.
- 6) Stiehm R, Kline M, Shearer W. Active and passive immunization in the prevention of infectious diseases. En: Immunologic disorders in infants and children. 5th ed. New York: Saunders Company, 2004: 916-955.
- 7) Lieberman PL. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Middleton's Allergy: Principles and Practice, 6th edition. Mosby, 2003.
- 8) Drain K y Volcheck G. Preventing and Managing Drug-Induced Anaphylaxis. Drug Safety 24(11):843-853, 2001.



- 9) Practice Parameters for Diagnosis and Management of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101 (June): S465-S528.
- 10) Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 2011; 66: 1-14.
- 12) Recomendaciones para la vacunación segura en niños con riesgo de padecer reacciones alérgicas a componentes vacunales. *Comité Nacional de Infectología y Comité Nacional de Alergia. Arch Argent Pediatr* 2018;116 Supl 2:S34-S47
- 13) Lauren Sompayrac. How the immune system works. Lecture 11 Vaccines. – 4th ed, 2012.

#### Bibliografía – Inmunizaciones en Niños alérgicos

- 1- Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320:929-32
- 2- Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I et al. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107:2
- 3- Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;26:S1-S58
- 4- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013. *MMWR* 2013;62 (No. RR-4)
- 5- Recomendaciones para la vacunación de niños con antecedentes de alergia a las proteínas de origen bovino/ porcino, APOV, APOP (alergia a las proteínas de leche de vaca, APLV) PRONACEI Argentina-2014
- 6- Parisi C, Smaldini P, Gervasoni M, Maspero J and Docena G. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, 43, 249-254
- 7- Manual de Vacunación Segura. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud.
- 8- Luis M. Fernández Cuesta-Vacunación del niño alérgico a componentes de las vacunas- Asrturias 2011
- 9- Vacunas en pediatría - Manual de la AEP 2012
- 10- Recomendaciones para la vacunación segura en niños con riesgo de padecer reacciones alérgicas a componentes vacunales. *Comité Nacional de Infectología y Comité Nacional de Alergia. Arch Argent Pediatr* 2018;116 Supl 2:S34-S47



## Links

- [www.avpap.org/documentos/gipuzkoa2008/vacunasalergicoshuevo.htm](http://www.avpap.org/documentos/gipuzkoa2008/vacunasalergicoshuevo.htm)
- <https://www.aaaai.org/...and.../SP-Egg-Allergy-and-the-Flu-Vaccine.aspx>
- [www.scp.com.co/precop-old/pdf/3\\_Actualizacion.pdf](http://www.scp.com.co/precop-old/pdf/3_Actualizacion.pdf)
- [www.asturias.es/.../Vacunas/Guía%20de%20vacunacion%20del%20niño.](http://www.asturias.es/.../Vacunas/Guía%20de%20vacunacion%20del%20niño)
- [vacunasaep.org/.../Cap13\\_11\\_Vacunacion alergicos componentes vacu...](http://vacunasaep.org/.../Cap13_11_Vacunacion_alergicos_componentes_vacu...)
- [www.alergiafbvva.es](http://www.alergiafbvva.es) › El tratamiento de las enfermedades alérgicas
- [www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/manual-vacunacion-segura-esavi.pdf.](http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/manual-vacunacion-segura-esavi.pdf)