

Pasado, presente y futuro de las vacunas:

El reto de vivir en sociedad

// **Carlos Martín Montañés**



LECCIONESCAJAL

LECCIONESCAJAL // 6

Pasado, presente y futuro de las vacunas:
El reto de vivir en sociedad
// **Carlos Martín Montañés**



Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social
Universidad de Zaragoza

LECCIONESCAJAL // 6

7 de abril de 2025

La **Lección Cajal** es una conferencia anual dictada desde 2019 en la Universidad de Zaragoza por una figura académica relevante en su campo del saber, impulsada por el Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social para conmemorar el 150 aniversario de la entrada de Santiago Ramón y Cajal en esta universidad, su «*venerada alma mater*».

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Rector Magnífico

José Antonio Mayoral Murillo

Vicerrectora de Cultura y Proyección Social

Yolanda Polo Redondo

Carlos Martín Montañés

Edita: Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social

Prensas de la Universidad de Zaragoza

Diseño: Fernando Lasheras / M.Á. Pérez Arteaga

Compuesto con la tipografía «Carmen» de Andreu Balias

ISBN 979-13-87705-15-2



CARLOS MARTÍN MONTAÑÉS es médico, microbiólogo e investigador, doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza (1985) y en Bioquímica por la Universidad de París (1994). Su trayectoria se centra en la resistencia bacteriana, la genética de micobacterias y el desarrollo de vacunas contra la tuberculosis.

Inició su investigación en la Universidad de Zaragoza en el Departamento de Microbiología bajo la dirección de Rafael Gómez-Lus, especializándose en resistencia bacteriana. Posteriormente, realizó un postdoctorado en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Cantabria con los profesores Juan M.^a García Lobo y Fernando de la Cruz, estudiando la diseminación de genes de resistencia en bacterias. En 1987, se incorporó al Instituto Pasteur de París como investigador postdoctoral (becado por EMBO y WHO) y, más tarde, como investigador permanente en la Unité de Génie Génétique et Génétique Mycobactérienne bajo la dirección de los profesores Julian Davies y Brigitte Gicquel, centrado en la genética y patogenicidad de micobacterias.

En 1992 regresó a la Universidad de Zaragoza, donde fundó el Grupo de Genética de Micobacterias, que dirige en la actualidad. Desde 2005, es catedrático de Microbiología en la Facultad de Medicina. Su equipo desarrolló MTBVAC, la primera vacuna

contra la tuberculosis basada en una cepa atenuada de *M. tuberculosis* de origen humano, actualmente en estudios clínicos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia en África e India.

Ha participado en numerosos proyectos europeos y colaborado con equipos de Europa, África y América Latina. Es miembro del Comité Asesor de la Iniciativa Europea de Vacunas contra la Tuberculosis (TBVI). Es autor de patentes sobre la vacuna MTBVAC pertenecientes a la Universidad de Zaragoza y licenciadas en exclusiva a la empresa biofarmacéutica española BIOFABRI (grupo Zendal).

Ha recibido, entre otros, el Premio Ibercaja de Investigación en Biomedicina (1995), el Premio Aragón Investiga (2010) y la Medalla del Justicia de Aragón (2021). Su grupo fue distinguido con el Premio Aragonés del Año en 2010 y 2024. Es académico de número de la Real Academia de Medicina de Zaragoza (2017) y miembro de la Academia Europea (2021).

LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS han representado un factor determinante en la historia de la humanidad, ejerciendo una presión selectiva que ha influido en la evolución de las poblaciones. Hasta el siglo XVIII la esperanza de vida era inferior a los 30 años, mientras que hoy en España alcanza los 84 años, en gran parte gracias a los avances en salud pública y medicina. La lucha contra las enfermedades infecciosas ha estado marcada por la mejora de la higiene y por hitos científicos clave, como lo han sido el descubrimiento de los antibióticos y el desarrollo de vacunas. Estas últimas han representado uno de los logros más significativos en la medicina, al ser una de las estrategias más efectivas para prevenir enfermedades infecciosas antes mortales. Su impacto ha sido decisivo en la reducción drástica de la mortalidad infantil, el aumento de la esperanza de vida a nivel global y en la erradicación de la viruela. A diferencia de los antibióticos, que se enfrentan al problema de la resistencia, las vacunas confieren protección duradera y benefician tanto a los individuos vacunados como a la sociedad en su conjunto mediante la inmunidad colectiva. No obstante, su desarrollo y aplicación han estado sujetos a debates científicos, políticos y sociales, reflejando la compleja interacción entre la ciencia y la sociedad a lo largo de la historia.

En esta VI Lección Cajal exploraremos la evolución de las vacunas, desde sus primeros pasos hasta los desarrollos más avanzados, analizando su impacto en la salud pública y la biomedicina.

La inmunización es una de las estrategias más eficaces para la prevención de enfermedades infecciosas, y su desarrollo ha estado estrechamente ligado a la historia de la ciencia. Edward Jenner marcó un hito fundamental a finales del siglo XVIII al introducir la primera vacuna contra la viruela, que sentó las bases de la inmunización moderna. Posteriormente, Louis Pasteur amplió este conocimiento con el desarrollo de vacunas para enfermedades como el ántrax y la rabia, estableciendo principios clave en la inmunología y la microbiología. En este contexto, debemos recordar el legado de don Santiago Ramón y Cajal, quien, además de sentar las bases de la neurociencia, contribuyó al desarrollo de la microbiología en España, favoreciendo la comprensión de los mecanismos patogénicos de las enfermedades infecciosas y sentando las bases para la investigación biomédica en nuestro país.

A lo largo del siglo XX, la vacunación experimentó una expansión sin precedentes, impulsada por los avances en medicina y biotecnología y la implementación de estrategias de inmunización sistemática. Esto permitió el control de enfermedades altamente contagiosas y mortales como el sarampión, la poliomielitis y la hepatitis B, salvando millones de vidas y erradicando la viruela en 1980. En las últimas décadas, la ciencia ha revolucionado el campo de la vacunología con el desarrollo de tecnologías innovadoras, como las vacunas de ARN mensajero, que han demostrado ser altamente eficaces y adaptables en la respuesta frente a pandemias como la de COVID-19.

A pesar de estos logros, el siglo XXI presenta nuevos desafíos en el ámbito de la inmunización. Entre ellos, la necesidad urgente de desarrollar vacunas eficaces contra enfermedades para las que aún no se dispone de una prevención inmunológica, como el

HIGIENE, VACUNAS, ANTIBIOTICOS
permiten que hoy podamos vivir en sociedad



La HIGIENE:
Ha contribuido enormemente al aumento de la esperanza de vida, saneamiento, agua potable.....

Las VACUNAS:
Controlan las enfermedades infecciosas por largo tiempo sin generar resistencias



Los ANTIBIOTICOS:

Generan resistencias, se necesitan nuevos antibióticos.....



E. Jenner (1796) Vacuna viruela .
Expedición Vacuna:
Distribución Universal (1803-1808)

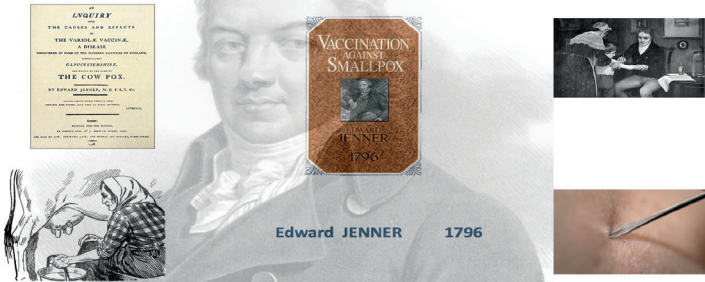


Penicilina (1928)
A. Fleming



Estreptomicina
(1944) Waksman
(Schatz

VACUNA CONTRA LA VIRUELA



VIH/sida. También es preciso encontrar vacunas más eficaces para combatir enfermedades como la tuberculosis, cuya actual vacuna BCG, pese a estar en uso desde hace más de cien años, ofrece una protección variable contra las formas transmisibles de la enfermedad, que continúa afectando a millones de personas en el mundo. A día de hoy, la tuberculosis es la enfermedad infecciosa más letal en todo el planeta. Asimismo, la creciente amenaza de microorganismos emergentes con potencial pandémico —como nuevos virus zoonóticos— y la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos exigen estrategias innovadoras para mitigar su impacto en la salud global. Las vacunas están llamadas a jugar un papel fundamental en este aspecto.

Además del desarrollo científico, trataremos la importancia de la implementación de los programas de inmunización que enfrentan enormes retos socioeconómicos y logísticos, que incluyen la equidad en el acceso a las vacunas, la desinformación y la reticencia a la vacunación en ciertos sectores de la población. La inmunización accesible y universal sigue siendo un pilar fundamental en la erradicación y control de enfermedades, pero su éxito depende de políticas de salud pública eficientes, una infraestructura sanitaria adecuada y, en gran medida, de la cooperación internacional.



Orígenes y evolución de las vacunas

La viruela, letal durante siglos, fue una de las primeras enfermedades infecciosas en ser combatida mediante la inmunización. A finales del siglo XVIII, era responsable de millones de muertes en todo el mundo. En 1796, Edward Jenner sentó las bases para la vacunología moderna. Jenner es reconocido como el pionero de la vacunación. Demostró que la inoculación con el virus de la viruela bovina que producía la enfermedad a las vacas confería protección contra la viruela humana; estableció el principio de la inmunización, mediante agentes atenuados y mostrando que la inoculación de un microorganismo que produce una afección leve protege contra las formas graves de la enfermedad, una *idea postrevolucionaria* que cambiaría el rumbo de la medicina. Fue Louis Pasteur quien, décadas después, adoptó el término «vacuna» para referirse a cualquier procedimiento de inmunización. La erradicación de la viruela es el ejemplo del impacto global de la vacunación.

Si son cruciales el descubrimiento y desarrollo de una vacuna, también lo es su distribución universal para permitir el control de la enfermedad. Uno de los acontecimientos más destacados en la

historia de la vacunación fue la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, liderada por los doctores Francisco Javier de Balmis y José Salvany. En 1803, esta expedición partió del puerto de La Coruña con el objetivo de llevar la vacuna contra la viruela a los territorios del Imperio español en América, Filipinas y China, garantizando su distribución a poblaciones que de otro modo no habrían tenido acceso a esta protección. En palabras de Jenner, «no puedo imaginar que en los anales de la historia se proporcione un ejemplo de filantropía más noble y más amplio que esta expedición de la vacuna». Dado que no existían sistemas de refrigeración, el método de transporte hubo de ser innovador: se inoculó la vacuna en los brazos de un grupo de niños, que recibieron nuevas dosis a lo largo de la travesía por el Atlántico. De este modo, la vacuna llegó hasta su destino bajo la tutela de Isabel Zendal Gómez, reconocida posteriormente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la primera enfermera en participar en una misión internacional.

La expedición recorrió América Latina, estableciendo centros de vacunación en México, Colombia, Perú (entre otros países), logrando una amplia cobertura en la población local. Posteriormente, Balmis continuó su viaje hacia Filipinas y China, extendiendo la inmunización entre medio millón de personas pertenecientes a regiones donde la viruela seguía causando estragos. Este esfuerzo marcó el inicio de las campañas de vacunación a nivel global y sentó un precedente para la distribución universal de vacunas, demostrando la viabilidad de estrategias de inmunización a gran escala. Con la introducción de la vacuna de Jenner y su distribución universal, las tasas de mortalidad comenzaron a disminuir significativamente, y su aplicación sistemática condujo finalmente a la erradicación de la enfermedad por la OMS en 1980.

La época de los descubrimientos en microbiología

A finales del siglo XIX y principios del XX, la bacteriología experimentó un auge sin precedentes gracias a las contribuciones del francés Louis Pasteur y del alemán Robert Koch. Pasteur revolucionó el conocimiento de los microorganismos al demostrar su papel en la fermentación y en la teoría germinal de las enfermedades infecciosas. Sus estudios dieron lugar a avances clave, como el desarrollo de vacunas contra la rabia y el ántrax. Además, estableció el proceso de pasteurización, que permitió la conservación segura de alimentos y bebidas al eliminar microorganismos patógenos mediante calor controlado. También desmontó el mito de la generación espontánea y consolidó la importancia del papel de los microorganismos en la propagación de enfermedades.

Por otro lado, Robert Koch estableció los postulados que llevan su nombre, proporcionando un marco riguroso para la identificación de agentes patógenos responsables de enfermedades como la tuberculosis y el cólera. Su descubrimiento del bacilo de la tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, en 1882 marcó un hito en la historia de la microbiología, al igual que el aislamiento de la bacteria *Vibrio cholerae* en 1883. Koch también desarrolló métodos de tinción y cultivo de bacterias en medios sólidos, facilitando la identificación y estudio de microorganismos. Estos avances permitieron a la comunidad científica comprender mejor los mecanismos de infección y sentaron las bases para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas.

Santiago Ramón y Cajal y su contribución a la microbiología

Santiago Ramón y Cajal es hoy reconocido mundialmente por sus aportaciones a la neurociencia, pero su incursión en el campo de la microbiología y la bacteriología también dejó una huella significativa en la ciencia española. Durante esta era de descubrimientos microbiológicos, Cajal no permaneció ajeno a los avances científicos, abordando estudios sobre las enfermedades infecciosas. Desde sus primeros años como investigador, Cajal mostró un gran interés por la microbiología y la patología. La influencia de Pasteur y Koch en el trabajo de Cajal se reflejó en su metodología científica, ya que, al igual que ellos, enfatizó la observación rigurosa y la experimentación controlada como pilares fundamentales de la investigación. Su labor en la formación de médicos e investigadores en España estuvo impregnada de estos principios, con los que promovió una ciencia basada en la evidencia y el método experimental.

A finales del siglo XIX y principios del XX España se enfrentaba a graves desafíos sanitarios debido a la propagación de enfermedades infecciosas como el cólera y la tuberculosis. En este marco de crisis sanitaria y avances científicos, Cajal desempeñó un papel relevante en el desarrollo de la bacteriología y la salud pública. Su relación con la microbiología comenzó con sus estudios médicos en Zaragoza, en una época en la que los descubrimientos de Pasteur y Koch revolucionaban la medicina. Sin embargo, su aproximación «práctica» tuvo lugar en Cuba, cuando, como médico militar, enfermó de malaria y disentería. De regreso a España, enfermó de tuberculosis. Estos episodios marcaron su visión sobre las enfermedades infecciosas, así como la importancia de la higiene y la prevención.

Uno de los episodios clave en la carrera de Cajal con respecto a la microbiología ocurrió en 1885, cuando una epidemia de cólera

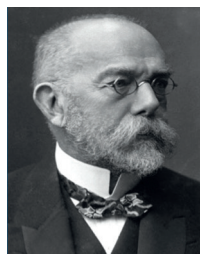
CAJAL EN LA ÉPOCA DE LOS DESCUBRIMIENTOS MICROBIOLÓGICOS: INFLUENCIA DE PASTEUR Y KOCH



Louis Pasteur (1822-1895)



Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)



Robert Koch (1843-1910)

CAJAL PIONERO DE LA MICROBIOLOGÍA EN ESPAÑA: en 1885, estudió la epidemia de cólera en Valencia y evaluó la vacuna de Jaime Ferrán.

azotó Valencia. Fue enviado a estudiar la situación y evaluar la vacuna desarrollada por el médico Jaime Ferrán. Sus investigaciones fueron meticulosas y revelaron hallazgos cruciales sobre *Vibrio cholerae*, la bacteria causante del cólera. Además, experimentó con nuevas técnicas de tinción y métodos de cultivo, adelantándose a muchos de sus contemporáneos. Aunque valoró la importancia de la vacunación, se mostró escéptico ante la propuesta de Ferrán y prefirió mantener una postura científica independiente. Su trabajo sobre el microbio causante del cólera y la vacuna de Ferrán, realizado en Zaragoza y publicado por la Diputación Provincial de Zaragoza en 1885, le valió el reconocimiento de la comunidad médica. Como premio, recibió de la Diputación Provincial de Zaragoza un magnífico microscopio Zeiss, una herramienta de última generación que cambiaría el rumbo de su carrera. Cajal criticó el procedimiento de Ferrán y abogó por una investigación más controlada y sistemática en la evaluación de vacunas. Su insistencia en la validación empírica y en el uso de un enfoque experimental sentó precedentes en la investigación biomédica española.

Otro de los trabajos más destacados de Cajal en este campo fue su estudio sobre la tuberculosis, en el cual investigó la respuesta inmunológica y la propagación de la enfermedad en tejidos infectados. Además, realizó importantes observaciones sobre el efecto de los agentes bacterianos en el sistema nervioso, lo que contribuyó a la comprensión de las interacciones entre microbiología y neurociencia. Más allá de su labor crítica, Cajal dejó un impacto significativo en la educación médica y en la formación de investigadores. Sus publicaciones y manuales fueron fundamentales para la profesionalización de la microbiología en España, proporcionando bases sólidas a futuras generaciones de médicos y científicos.

A pesar de su interés por la microbiología, Cajal terminó decantándose por la histología, disciplina en la que lograría sus mayores contribuciones. En sus memorias reflexionó sobre esta decisión y señaló que «la bacteriología» era una «ciencia de lujo», pues requería grandes inversiones en modelos animales y equipamiento. Escribió con ironía:

Su culto requiere toda una Arca de Noé de víctimas propiciatorias. Cada experimento encaminado a fijar el poder patógeno de un germen, o la acción de toxinas y vacunas, exige una hecatombe de conejos, conejillos de Indias, a veces de carneros y caballos. Súmese a esto el dineral que cuesta la cría y reposición de tantos animales de experimentación, amén del gasto de gas indispensable al régimen de autoclaves y estufas de esterilización e incubación.

Estas limitaciones económicas influyeron en su decisión de dedicarse a la histología, una disciplina menos costosa y que, según él mismo afirmó, ofrecía «goces tranquilos». Su compromiso con la enseñanza se reflejó en su obra *Manual de Patología General y de Bacteriología Aplicada*, que sirvió como referencia en la formación médica en España durante décadas. También impulsó la creación del Instituto de Seroterapia, Vacunación y Bacteriología de Alfonso XIII, una institución clave para la salud pública.

Avances en la vacunología del siglo XX

El siglo XX fue testigo de una revolución en la inmunización con el desarrollo de nuevas estrategias vacunales, desde la atenuación del patógeno por Pasteur a las vacunas de subunidades que transformaron la salud pública y permitieron el control de numerosas enfermedades infecciosas. A lo largo de este período, los avances científicos y tecnológicos posibilitaron la creación de vacunas más eficaces, seguras y accesibles. Inicialmente, el desarrollo de vacunas se basó en la atenuación o inactivación de patógenos completos, pero con el tiempo la investigación avanzó hacia la generación de vacunas de subunidades, donde solo se utilizaban partes específicas del microorganismo para inducir una respuesta inmune efectiva con menor riesgo de efectos adversos.

Los trabajos de Shibasaburo Kitasato y Emil von Behring a finales del siglo XIX y principios del XX permitieron la inmunización mediante las toxinas causantes de la enfermedad inactivada, es decir, los toxoides, allanando el camino para el desarrollo de vacunas basadas en ellos. Estas vacunas se utilizaron, y aún hoy siguen en uso, para prevenir enfermedades como la difteria y el tétanos, salvando millones de vidas y estableciendo una estrategia fundamental en la prevención de enfermedades bacterianas graves. Con el paso del tiempo, el desarrollo de vacunas combinadas supuso un gran avance en la medicina preventiva. La vacuna DTP (Difteria, Tétanos y Tosferina) fue una de las primeras en administrarse de forma combinada, reduciendo el número de dosis necesarias y mejorando la cobertura vacunal.

En paralelo, la lucha contra la polio representó uno de los mayores desafíos de la salud pública del siglo XX. La enfermedad causaba parálisis e incluso la muerte en miles de personas cada año hasta que en 1955 Jonas Salk desarrolló en Estados Unidos una vacuna basada en virus inactivados, crecidos previamente en cul-

tivos celulares. Unos años después, en 1961, Albert Sabin introdujo una vacuna basada en virus atenuados de administración oral, un nuevo paso en la facilitación de la inmunización masiva a nivel mundial. Fue la aplicación de ambas vacunas lo que permitió la erradicación de la polio en muchas regiones del mundo y sentó las bases para los programas globales de erradicación de enfermedades infecciosas.

Otro hito importante fue la creación de la vacuna contra la fiebre amarilla 17D en la década de 1930, de la mano de Max Theiler. Su atenuación controlada permitió una inmunización efectiva contra este virus transmitido por mosquitos, reduciendo drásticamente la incidencia de la enfermedad en regiones endémicas. Con la llegada de la Biología de Sistemas a finales del siglo XX se logró una comprensión más profunda de la respuesta inmune inducida por esta vacuna. En 2008, Bali Pulendran y sus colaboradores publicaron un estudio en *Nature Immunology* que reveló los mecanismos inmunológicos clave que explican su efectividad prolongada.

El profesor Stanley A. Plotkin ha sido una figura clave en el desarrollo de vacunas en el siglo XX, contribuyendo significativamente a la erradicación y el control de diversas enfermedades infecciosas. Su trabajo en el Wistar Institute llevó al desarrollo de la vacuna contra la rubéola basada en la cepa RA 27/3, licenciada en 1969, la cual reemplazó formulaciones previas menos eficaces y eventualmente permitió la eliminación de la transmisión endémica de la enfermedad en varios países, incluyendo Estados Unidos. Además de su contribución a la vacuna contra la rubéola, Plotkin trabajó en el desarrollo de vacunas contra el citomegalovirus, el rotavirus y otras enfermedades virales, optimizando estrategias de inmunización con implicaciones globales en salud pública. Su obra de referencia, *Vaccines*, se considera el libro de texto fundamental en el campo de la vacunología, pues consolida el conoci-

¡¡ HOY DISPONEMOS DE VACUNAS FRENTA A MAS DE 25 ENFERMEDADES INFECCIOSAS !!

ENFERMEDADES PREVENIBLES MEDIANTE VACUNACIÓN

Vacunas disponibles

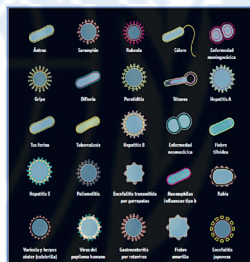
- Cólera
- COVID-19 (coronavirus)
- Dengue
- Difteria
- Hepatitis
- Hemophilus influenzae tipo b (Hib)
- Virus del papiloma humano (VPH)
- Influenza
- Encefalitis japonesa
- Malaria
- Sarampión
- Meningitis meningocócica
- Paperas
- Tos ferina
- Enfermedad neumocócica
- Poliomielitis
- Rabia
- Rotavirus
- Rubéola
- Tétanos
- Encefalitis transmitida por garrapatas
- Tuberculosis
- Tifoides
- Varicela
- Fiebre amarilla



Organización
Mundial de la Salud

Vacunas en desarrollo

- Chikunguña
- Escherichia coli enterotoxigénica
- Estreptococo del grupo A (GAS)
- Estreptococo del grupo B (GGB)
- Virus del herpes simple
- VZV-1
- Vacunas mejoradas contra la gripe
- Malaria
- Neisseria gonorrhoeae
- Enfermedad por salmonela no tifoidea
- Norovirus
- Fiebre paratifoidea
- Virus respiratorio sincicial (VSR)
- Enfermedad esquistosomiasis
- Shigella
- Tuberculosis



FUENTE OMS: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/disease>

miento sobre la inmunogenicidad, la seguridad y la eficacia de los biológicos. Su trabajo ha sentado las bases para el desarrollo de plataformas vacunales innovadoras y ha tenido un impacto duradero en la erradicación y prevención de enfermedades infecciosas.

La introducción de la vacuna Triple Vírica (sarampión, paperas y rubéola), compuesta de virus atenuados, en la década de 1970, representó un paso más hacia la inmunización infantil masiva, que redujo la morbilidad asociada a estas enfermedades virales.

A finales del siglo XX, a medida que la ingeniería genética avanzaba, se desarrollaron vacunas basadas en ADN recombinante, revolucionando la forma en que se diseñaban y producían los antígenos, una nueva era en que la biotecnología se aplicaba a la inmunización. Un claro ejemplo es la vacuna contra la hepatitis B, basada en la producción del antígeno HBsAg en levaduras y la formación de estructuras similares a virus sin genoma (*Virus Like Particles*, VLP). Esta estrategia resultó en una inmunidad efectiva y duradera, con menores efectos adversos en comparación con las formulaciones tradicionales.

De manera similar, el desarrollo de «vacunas conjugadas» de polisacáridos a partir de la década de 1980 permitió una protección más efectiva y prolongada en poblaciones vulnerables. Dado que los polisacáridos tienen poco poder inmunógeno, sobre todo en niños la unión a proteínas altamente inmunógenas genera una respuesta inmune más robusta y con memoria inmunológica. Antes de la introducción de estas vacunas, enfermedades bacterianas como la meningitis causada por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* eran una de las principales causas de mortalidad infantil, por lo que su llegada significó un cambio radical en la reducción de estas infecciones.

Los avances en vacunología durante el siglo XX transformaron la salud global, permitiendo la erradicación de enfermedades, la reducción de la mortalidad infantil y la protección de poblaciones vulnerables. Desde las primeras vacunas basadas en toxoides hasta la vacunología reversa, cada innovación ha allanado el camino para los desarrollos del siglo XXI, en el que la biotecnología y la inteligencia artificial prometen nuevas estrategias para enfrentar desafíos emergentes en la inmunización mundial.

Vacunas en el siglo XXI: desafíos y avances recientes

El inicio del siglo XXI estuvo marcado por la aplicación de la genómica a la vacunología. En el año 2000, el grupo de Rino Rappuoli publicó en *Science* la secuenciación completa del genoma de una cepa de *Neisseria meningitidis* MenB. Este hito dio lugar a la «vacunología inversa», una metodología innovadora que utiliza el análisis bioinformático para identificar nuevos antígenos vacunales. Gracias a esta estrategia se desarrolló la primera

vacuna efectiva contra la meningitis B, lo que supuso un cambio de paradigma en la prevención de enfermedades infecciosas.

A lo largo de este siglo, el desarrollo de nuevas tecnologías ha propiciado un cambio significativo en la vacunología, facilitando la aparición de vacunas más eficaces y seguras. Desde las tradicionales vacunas inactivadas y atenuadas hasta las innovadoras plataformas de ARN mensajero y vectores virales, el panorama ha evolucionado con rapidez, impulsado por la necesidad de respuestas rápidas ante emergencias sanitarias y la búsqueda de soluciones para enfermedades de alto impacto en la salud global.

Las vacunas preventivas clásicas han demostrado su eficacia mediante la inducción de respuestas inmunitarias basadas en la producción de anticuerpos. Su éxito ha sido tal que, en 2002, Rino Rappuoli subrayaba la existencia de vacunas altamente eficaces contra numerosas enfermedades infecciosas, algunas de las cuales, además, ofrecían protección contra ciertos tipos de cáncer relacionados con infecciones, como el cáncer de hígado asociado a la infección por virus de la hepatitis B y el de cérvix, asociado a las infecciones por papilomavirus. Sin embargo, la comprensión de los mecanismos inmunológicos ha avanzado y ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias que van más allá de la simple estimulación de la producción de anticuerpos.

En los últimos veinte años, la biotecnología ha transformado la forma en que se diseñan y producen las vacunas. La aplicación de técnicas de ADN recombinante, la nanotecnología y el uso de adyuvantes más eficaces han impulsado la creación de vacunas basadas en ácidos nucleicos y en virus como vectores. Centros de investigación como el Instituto Jenner en la Universidad de Oxford han trabajado en plataformas innovadoras que emplean vectores virales codificantes de genes de patógenos. Un ejemplo pionero de este enfoque es el uso del virus de la vacuna modificado de Ankara (MVA), un virus no replicativo con un alto perfil de seguridad que

permite la incorporación de grandes fragmentos de ADN recombinante. Este vector ha sido clave en la investigación de vacunas contra enfermedades como el sida, la tuberculosis y la malaria. Además de MVA, otros vectores virales como los adenovirus de origen humano y de chimpancé han sido utilizados con el propósito de evitar una inmunidad preexistente que pudiera comprometer su eficacia, como veremos en el siguiente apartado, dedicado a las vacunas contra el virus causante de COVID-19.

La pandemia de COVID-19: emergencia sanitaria mundial, un desafío científico sin precedentes

La pandemia de COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2 en 2020 y aislado por primera vez en 2019 en Wuhan (China), marcó un hito en la historia de la salud pública y aceleró el desarrollo de nuevas tecnologías en vacunología. Aunque durante décadas se había investigado sobre plataformas basadas en ácidos nucleicos y vectores virales, la crisis sanitaria permitió su aplicación a tiempo real y a gran escala. Uno de los avances fundamentales fue el desarrollo de vacunas de ARN mensajero (ARNm), cuya viabilidad se consolidó gracias a la investigación pionera de la doctora Katalin Karikó y su equipo en la Universidad de Pensilvania. En 2008, lograron modificar el ARNm mediante la introducción de análogos de nucleósidos, estabilizando la molécula y reduciendo su potencial inflamatorio, lo que permitió su uso en vacunación. Estos avances fueron clave para la rápida autorización de las primeras vacunas de ARNm en diciembre de 2020, tras demostrar seguridad y eficacia en ensayos clínicos de Fase 3.

Ante la magnitud de la pandemia, los gobiernos y la comunidad científica implementaron estrategias sin precedentes para desarrollar vacunas en tiempo récord. Estados Unidos lanzó la ini-

ciativa *Operation Warp Speed*, que podríamos traducir al español como «Operación Velocidad de la Luz» u «Operación Máxima Velocidad», que buscaba acelerar el desarrollo, producción y distribución de vacunas seguras y efectivas contra la COVID-19, con una inversión de más de 10 000 millones de dólares, lo que permitió reducir el tiempo habitual de producción de vacunas de décadas a menos de un año, sin comprometer su seguridad. Esto fue posible gracias a la realización de estudios clínicos en paralelo con la producción, en lugar de la tradicional secuencialidad.

Dentro de esta iniciativa se seleccionaron seis vacunas que representaban tres tecnologías innovadoras, pero todas dirigidas a generar anticuerpos neutralizantes contra la proteína Spike (S) del virus. Dos de ellas se basaban en ARN mensajero, otra en vectores virales y otras en subunidades proteicas. La participación de grandes compañías farmacéuticas fue clave para la investigación y producción masiva de estos biológicos.

A principios de 2021, las agencias regulatorias de salud de Estados Unidos y Europa aprobaron el uso de emergencia de las primeras vacunas contra la COVID-19, marcando un hito crucial en la lucha contra la pandemia. En Estados Unidos, la Agencia Americana del Medicamento (FDA) otorgó la primera aprobación completa a la vacuna de Pfizer-BioNTech (Comirnaty) en agosto de 2021, seguida por la de Moderna (Spikevax). Ambas jugaron un papel fundamental en las campañas de inmunización en EE. UU. y en Europa.

Además, la vacuna de Johnson & Johnson (Janssen) fue autorizada en febrero de 2021. A diferencia de las de ARNm, esta utilizaba un vector viral basado en adenovirus y requería solo una dosis. En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó varias vacunas, incluyendo la de AstraZeneca (Vaxzevria) en enero de 2021. Aunque su uso se limitó en ciertos grupos etarios debido a preocupaciones sobre efectos adversos raros, desempeñó un papel

LAS VACUNAS COVID-19 MAYOR AVANCE DE LA CIENCIA EN EL AÑO 2020



(portada revista Science)

clave en la vacunación masiva, especialmente en países con menor acceso a vacunas de ARNm. En los años sucesivos se administraron miles de millones de dosis a nivel mundial. Solo en 2021 se aplicaron más de 10 000 millones de dosis, permitiendo una amplia cobertura de inmunización en países de ingreso alto y medio. En España, la tasa de vacunación alcanzó aproximadamente las 200 dosis por cada 100 habitantes, y en 2022 se continuó con refuerzos adaptados a nuevas variantes.

Las vacunas de vectores virales desarrolladas por AstraZeneca y Johnson & Johnson jugaron un papel clave en la primera fase de vacunación mundial. Su principal ventaja frente a las de ARNm fue su facilidad de almacenamiento y distribución, ya que podían

mantenerse a temperaturas de refrigeración estándar. Sin embargo, su uso disminuyó progresivamente debido a la preferencia por las de ARNm, que demostraron mayor eficacia contra nuevas variantes y menor incidencia de efectos secundarios graves.

En España, la vacuna de AstraZeneca se administró inicialmente a trabajadores esenciales y personas menores de 55 años, pero tras la detección de casos raros de trombosis con trombocitopenia, se limitó a mayores de 60 años. La vacuna de Johnson & Johnson, autorizada en abril de 2021, se destinó a colectivos vulnerables, aunque su uso fue limitado por la baja disponibilidad y la preferencia por las de ARNm. A partir de 2022, la estrategia de vacunación en España se basó casi exclusivamente en vacunas de ARNm, con refuerzos adaptados a nuevas variantes.

Además de las nuevas tecnologías de ARN mensajero, virus recombinante y subunidades proteicas, las vacunas de virus inactivado fueron una opción relevante en la lucha contra la pandemia, utilizadas principalmente en China e India. Este enfoque clásico, empleado previamente en enfermedades como la poliomielitis e influenza, consistió en cultivar el SARS-CoV-2 en grandes cantidades y luego inactivarlo químicamente. Durante la pandemia, destacaron BBIBP-CorV (Sinopharm), CoronaVac (Sinovac) y Covaxin, desarrollada por Bharat Biotech. Covaxin ha sido administrada principalmente en la India, con millones de dosis aplicadas hasta octubre de 2021. Además, ha sido autorizada para uso de emergencia en varios países de Asia y América Latina.

Las vacunas de subunidad proteica, como las de Novavax y Sanofi-GSK, también contribuyeron a la lucha contra la COVID-19, aunque con un desarrollo y distribución más lenta. La empresa española HIPRA desarrolló Bimervax, una vacuna de proteína recombinante que recibió aprobación de la EMA en marzo de 2023 como dosis de refuerzo. Si bien su uso fue limitado en comparación con las de ARNm, representó un avance tecnológico relevante.

El desarrollo de las vacunas contra la COVID-19 fue reconocido como el mayor avance científico de 2020 por la revista *Science*. En tiempo récord, la comunidad científica logró diseñar, probar y distribuir vacunas eficaces, evidenciando la capacidad de la humanidad para responder a emergencias globales mediante la innovación y la cooperación. Para enero de 2021, ya se habían administrado cerca de 100 millones de dosis en todo el mundo, con más de 41 vacunas en Fase 1, 16 en Fase 2, 16 en Fase 3 y dos aprobadas para uso generalizado. Este logro marcó un antes y un después en la ciencia, demostrando la capacidad de respuesta ante crisis sanitarias mediante la colaboración internacional y el desarrollo tecnológico.

Nuevas vacunas contra enfermedades emergentes

El escaso interés de la industria farmacéutica en estas enfermedades, debido a su limitado retorno económico, ha llevado a que la investigación sea financiada en gran medida por organismos internacionales. Sin embargo, los procesos de desarrollo y regulación de estas vacunas resultan especialmente complejos, en particular en contextos de emergencia sanitaria. A pesar de estos obstáculos, el avance científico ha permitido el desarrollo de más de 130 vacunas en fase de ensayo clínico dirigidas a enfermedades como el dengue, el virus respiratorio sincitial (VRS) y el citomegalovirus (CMV).

El dengue, una enfermedad endémica en muchas regiones tropicales, ha sido objeto de intensos esfuerzos de vacunación. En 2021, la FDA aprobó la vacuna Dengvaxia, desarrollada por Sanofi Pasteur, para su uso en niños de 9 a 16 años con infección previa confirmada. Posteriormente, en 2022, la EMA autorizó Qdenga,

fabricada por Takeda, una vacuna atenuada dirigida a los cuatro serotipos del virus.

Hasta la fecha se han aprobado varias vacunas y tratamientos contra el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) para diferentes grupos de población cuya indicación varía según países. Para adultos mayores de 60 años, están disponibles Arexvy (GSK), aprobada en mayo de 2023; Abrysvo (Pfizer), también aprobada en 2023; y mResvia (Moderna), autorizada en mayo de 2024. En el caso de mujeres embarazadas, Abrysvo está indicada entre las semanas 32 y 36 de gestación para proteger a los recién nacidos durante sus primeros meses de vida. Para lactantes, aunque no es una vacuna profiláctica, está indicado el anticuerpo monoclonal Nirsevimab, que fue aprobado en 2023 en la Unión Europea para prevenir infecciones por VRS en su primera temporada de exposición.

Además de estas enfermedades, el mundo científico enfrenta el reto de desarrollar vacunas contra patógenos emergentes como el virus del Zika, el chikungunya y la encefalitis japonesa, así como prepararse para futuras pandemias mediante el establecimiento de plataformas de respuesta rápida. La pandemia de COVID-19 ha demostrado la capacidad de la ciencia para acelerar el desarrollo de vacunas, acortando los tiempos de producción sin comprometer la seguridad ni la eficacia. Esta experiencia ha sentado un precedente para la respuesta ante futuras amenazas sanitarias globales.

Las vacunas contra el cáncer son una innovadora estrategia en oncología que busca tanto prevenir como tratar tumores al estimular el sistema inmunitario. Se dividen en profilácticas, como las que previenen infecciones asociadas a ciertos cánceres (virus de la Hepatitis B o del papiloma), y terapéuticas, diseñadas para atacar células tumorales existentes. Un avance prometedor son las vacunas personalizadas basadas en neoantígenos, creadas a partir de mutaciones específicas del tumor de cada paciente. Varios estu-

dios han mostrado que combinarlas con inmunoterapia puede prevenir recaídas en cánceres avanzados, destacando su potencial clínico.

A pesar de los avances, existen desafíos como la variabilidad genética de los tumores y su capacidad para evadir el sistema inmunológico. Sin embargo, la inteligencia artificial y la secuenciación genómica están ayudando a desarrollar vacunas más precisas y personalizadas. Estas vacunas, todavía en fases experimentales, representan una esperanza para transformar el tratamiento del cáncer. La colaboración entre investigadores, médicos y organismos reguladores será clave para llevar estas terapias innovadoras a la práctica clínica.

Finalmente, la disponibilidad de vacunas eficaces no es suficiente para garantizar su impacto en la salud pública. Factores como la producción a gran escala, la asequibilidad, la equidad en la distribución y la rapidez en su administración son determinantes clave para el éxito de los programas de vacunación.

Los retos de nuevas vacunas contra sida, tuberculosis y malaria

A pesar de los logros alcanzados, el desarrollo de vacunas aún enfrenta desafíos importantes, particularmente en el contexto de enfermedades mediadas por la inmunidad celular, donde la respuesta inmunitaria es más compleja y menos comprendida. Las denominadas enfermedades de la pobreza, como el sida, la tuberculosis y la malaria, continúan representando un desafío para la vacunología. Tras décadas de investigación, aún no se dispone de una vacuna eficaz contra el VIH-1, si bien se ha avanzado en el conocimiento de su biología. La vacuna BCG, utilizada desde hace más de un siglo contra la tuberculosis, no ofrece protección suficiente frente a las formas pulmonares de la enfermedad, y la tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de mortalidad por enfermedades infecciosas. En cuanto a la malaria, RTS,S/

AS01 fue la primera vacuna aprobada por la OMS en 2021 y R21/Matrix-M recibió su aprobación en 2023. Ambas están diseñadas para prevenir la malaria causada por *Plasmodium falciparum*, el parásito más letal en regiones endémicas. No obstante, su eficacia es limitada, lo que subraya la necesidad de continuar investigando opciones más efectivas.

El desarrollo de vacunas contra el VIH, la tuberculosis y la malaria se beneficia de los continuos avances en inmunología y biotecnología, permitiendo la generación de respuestas inmunitarias más eficaces (Rappuoli, R. y Aderem, A., *Nature* 2011). En los próximos años, la implementación de nuevos adyuvantes, regímenes de inmunización *prime-boost* y estrategias optimizadas para la presentación de antígenos intracelulares impulsará la creación de una vacuna efectiva contra la tuberculosis. Asimismo, el uso de herramientas emergentes, tales como la biología de sistemas y el diseño estructural de antígenos, profundizará la comprensión de los mecanismos de protección inmunológica, facilitando un enfoque más racional en el desarrollo de vacunas. La optimización de los ensayos clínicos mediante metodologías innovadoras permitirá acelerar la llegada de estas vacunas a la población, transformando la prevención y el control de dichas enfermedades a nivel global.

En el año 2023, la tuberculosis —tras ser superada por COVID-19 de 2020 a 2022— fue de nuevo la principal causa de mortalidad por enfermedad infecciosa en el mundo, con más de 10 millones de casos nuevos y causando 1,3 millones de muertes. A pesar de su uso generalizado, la vacuna BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), desarrollada hace más de cien años, presenta limitaciones importantes: si bien ofrece protección contra formas graves de TB en niños, su eficacia en la prevención de la TB pulmonar en adolescentes y adultos es altamente variable. Dado que la transmisión de TB es por vía respiratoria, resulta crucial

contar con vacunas más eficaces para frenar la epidemia global. Actualmente, la OMS y diversas instituciones han priorizado el desarrollo de nuevas vacunas, lo que ha dado lugar a una cante-
ra de 15 candidatos en distintas fases de evaluación clínica. Entre ellos, MTBVAC es la única vacuna candidata basada en el bacilo *M. tuberculosis* atenuado, diseñado para reemplazar a BCG y me-
jorar la inmunogenicidad contra la enfermedad.

Los candidatos a vacuna contra la tuberculosis en desarrollo clínico se pueden clasificar en tres enfoques principales:

1. Vacunas subunidades (proteicas o vectorizadas): Incluyen fragmentos de proteínas de *M. tuberculosis* con adyuvantes para estimular la respuesta inmune. Algunos ejemplos son: M72/AS01E (GSK): Demostró una eficacia del 50 % en prevenir la progresión a TB activa en personas infectadas con *M. tuberculosis* latente. H56:IC31: Basada en una combinación de proteínas de *M. tuberculosis*, diseñada para reforzar la inmunidad en personas previamente vacunadas con BCG.
2. Vacunas basadas en micobacterias muertas o fraccionadas.
3. Vacunas vivas atenuadas: derivadas BCG derivadas de *M. bovis* genéticamente modificada como VPM1002 y basada en *M. tuberculosis* atenuado como MTBVAC. Una de las principales ventajas de MTBVAC sobre BCG y VPM1002 es que conserva el repertorio completo de antígenos de *M. tuberculosis*, incluyendo los inmunodominantes ESAT-6 y CFP-10, ausentes en BCG. Esto la convierte en una alternativa más potente para estimular una respuesta inmunitaria más específica y duradera.

Uno de los requisitos de la OMS para la aprobación de una nueva vacuna contra la TB es que esta demuestre beneficios adiciona-

les a los de BCG, incluyendo efectos no específicos en la reducción de mortalidad infantil a través de la inmunidad entrenada. Investigaciones recientes indican que MTBVAC tiene el potencial de inducir este tipo de respuestas inmunológicas, lo que aumentaría su viabilidad como reemplazo de BCG.

En la era de las nuevas tecnologías vacunales, el desarrollo de MTBVAC se basó en los principios establecidos por Louis Pasteur para la creación de vacunas vivas atenuadas:

- Aislamiento del patógeno humano. Se utilizó una cepa clínica de *M. tuberculosis* (Mt103), en lugar de *M. bovis* (como en BCG).
- Atenuación controlada por modificación genética. Se eliminaron dos genes clave para la virulencia de *M. tuberculosis*. El primero es el gen *phoP*, que regula la expresión de más del 2 % del genoma de *M. tuberculosis* y controla la producción de factores de virulencia. El segundo es el gen *fadD26*, esencial para la síntesis de ciertos lípidos de la pared celular que contribuyen a la evasión del sistema inmune.
- Evaluación en modelos animales y ensayos clínicos. Se verificó que la vacuna era segura y generaba una respuesta inmune más robusta que BCG en modelos animales, antes de pasar a ensayos en humanos.

En el año 2022, MTBVAC entró en la Fase 3 para el estudio de su eficacia en recién nacidos en países con alta incidencia de TB, como Sudáfrica, Madagascar y Senegal. Este estudio, respaldado por la Asociación Europea y de Países en Desarrollo para Ensayos Clínicos (EDCTP), evaluará la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de MTBVAC en comparación con BCG. Si los resultados confirman una mejora significativa en la protección contra la tuber-

culosis, MTBVAC podría reemplazar a BCG como la vacuna estándar administrada al nacer en zonas endémicas.

Además de los estudios en recién nacidos, se está explorando el potencial de MTBVAC en adolescentes y adultos previamente vacunados con BCG. Un estudio de Fase 2 en Sudáfrica evaluará diferentes dosis en este grupo etario con el objetivo de proporcionar una vacuna eficaz para revacunación, ya que la protección conferida por BCG disminuye con el tiempo.

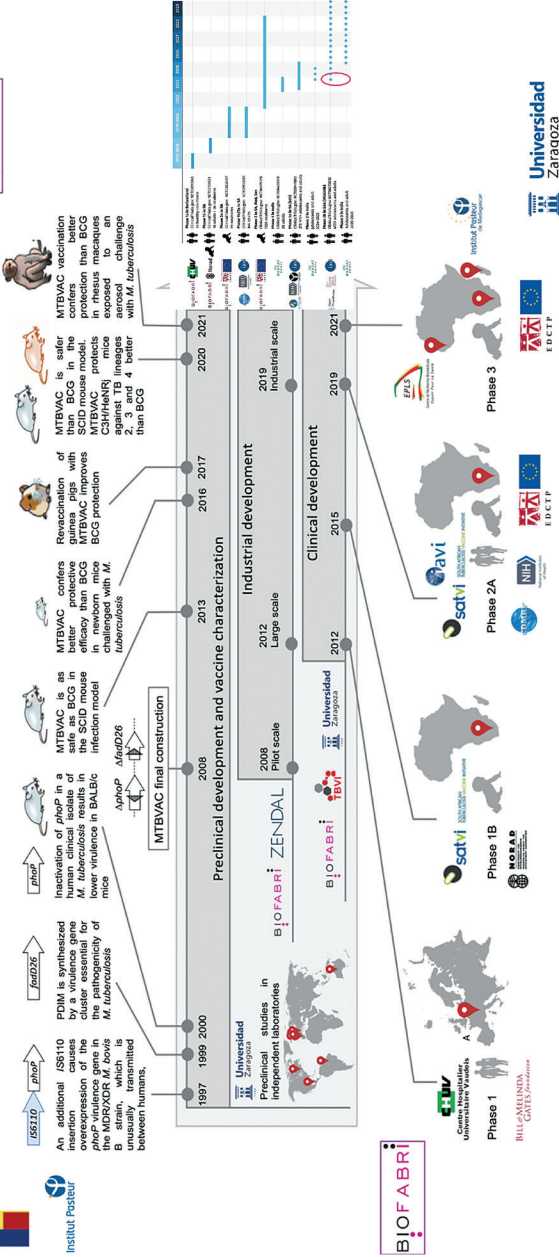
Los estudios en modelos animales han demostrado que la administración de MTBVAC después de BCG puede inducir una respuesta inmunitaria más robusta contra *M. tuberculosis*. Esto abre la posibilidad de que MTBVAC no solo sustituya a BCG en recién nacidos, sino que también se utilice como una vacuna de refuerzo en adultos, lo que contribuiría significativamente a los programas de erradicación de TB.

Una de las estrategias futuras más prometedoras para MTBVAC es la exploración de nuevas vías de administración, como la inhalación por aerosol. La vía intradérmica, utilizada actualmente para BCG y MTBVAC en ensayos clínicos, requiere personal capacitado y un almacenamiento cuidadoso, lo que dificulta la cobertura universal. Estudios preclínicos en primates han demostrado que la administración pulmonar de MTBVAC genera respuestas inmunitarias más rápidas y amplias en comparación con BCG. Esto sugiere que una formulación en aerosol podría mejorar la accesibilidad y la eficacia de la vacuna, facilitando su aplicación en programas de inmunización masiva en países con bajos recursos.

En cuanto a aplicaciones terapéuticas y efectos no específicos, MTBVAC también ha mostrado potencial en aplicaciones más allá de la prevención de TB. Investigaciones recientes han indicado que podría ser una alternativa efectiva en el tratamiento del cáncer de vejiga, donde actualmente se usa BCG como terapia intravesical. En estudios preclínicos, MTBVAC ha demostrado una mayor capa-



25 AÑOS DE INVESTIGACION Y DESARROLLO DE MTBVAC



Martin et al Vaccine. 2021 Dec 8;39(50):7277-7285. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.06.049.

cidad de colonización de células tumorales y una respuesta inmunitaria más potente que BCG, lo que sugiere que podría convertirse en un tratamiento superior en el futuro.

Por otra parte, varios estudios han evidenciado que MTBVAC es capaz de inducir inmunidad entrenada, lo que podría otorgarle beneficios adicionales en la reducción de enfermedades infecciosas en recién nacidos, similar a BCG. También se está explorando su uso en enfermedades inflamatorias, como el asma, donde ha mostrado efectos terapéuticos prometedores en modelos animales.

A pesar de los avances, existen varios desafíos en el camino hacia la comercialización de MTBVAC. Uno de los principales es la necesidad de desarrollar pruebas diagnósticas de TB que no se vean afectadas por la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna. Actualmente, las pruebas IGRA (QuantiFERON) detectan la presencia de *M. tuberculosis* mediante la respuesta a antígenos como ESAT-6 y CFP-10, que están presentes en MTBVAC pero ausentes en BCG. Esto podría generar falsos positivos en individuos vacunados con MTBVAC, lo que dificultaría el diagnóstico de infecciones activas.

Otro reto es la aceptación e implementación de la vacuna a nivel global. Dado que BCG ha sido utilizada durante un siglo y cuenta con una infraestructura de distribución bien establecida, la transición a MTBVAC requerirá campañas de concienciación y el compromiso de los sistemas de salud en países endémicos. Finalmente, la producción en masa de MTBVAC deberá cumplir con estándares estrictos de bioseguridad y estabilidad, dado que es una vacuna basada en *M. tuberculosis* vivo atenuado. Biofabri, la empresa responsable de su desarrollo industrial, ya ha implementado procesos de fabricación bajo buenas prácticas de manufactura (GMP) para garantizar su calidad y disponibilidad a gran escala.

MTBVAC se encuentra en un punto clave de su desarrollo y tiene el potencial de transformar la lucha contra la tuberculosis a nivel mundial. Si los ensayos clínicos confirman su eficacia y seguridad, podría reemplazar a BCG en la vacunación infantil y convertirse en una estrategia complementaria para adolescentes y adultos. Además, su capacidad para inducir inmunidad entrenada y su posible aplicación en otras enfermedades refuerzan su valor como una innovación crucial en la inmunización global. El futuro de MTBVAC dependerá del éxito de los ensayos de Fase 3, del desarrollo de métodos diagnósticos compatibles y de su integración en los programas de salud pública. Si estos desafíos se superan, MTBVAC podría ser un pilar fundamental en la erradicación de la tuberculosis en las próximas décadas.

Retos actuales y futuro de la vacunación: innovación y sociedad

La resistencia a los antimicrobianos representa una de las principales amenazas para la salud pública a nivel global, comprometiéndola la eficacia de los tratamientos y aumentando la carga de enfermedades infecciosas, como se describe en Naghavi, M. *et al. Lancet* 2014. A lo largo de las últimas décadas, la propagación de patógenos resistentes ha generado un impacto significativo en la mortalidad y morbilidad, exacerbando la crisis sanitaria y la presión sobre los sistemas de salud. Las proyecciones indican que, si no se implementan estrategias efectivas de control y prevención, la resistencia a los antimicrobianos continuará en ascenso, con consecuencias cada vez más graves. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de enfoques integrados que incluyan el uso prudente de antimicrobianos, el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica y la promoción de medidas preventivas, como la vacunación, para

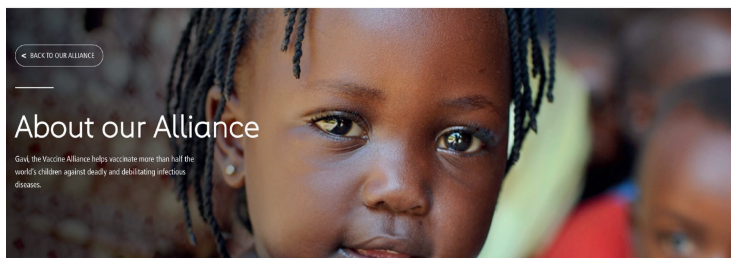


<https://cepi.net/>

reducir la incidencia de infecciones y limitar la propagación de microorganismos resistentes.

La vacunación constituye una estrategia fundamental en el control de la resistencia a los antimicrobianos al reducir la incidencia de infecciones bacterianas y virales que predisponen al uso de antibióticos. Al prevenir enfermedades infecciosas, se minimiza la exposición innecesaria a estos fármacos, disminuyendo la presión selectiva sobre las poblaciones microbianas y, en consecuencia, la emergencia y diseminación de cepas resistentes. Además, las vacunas contribuyen a la reducción de la transmisión comunitaria de patógenos, modulando la dinámica epidemiológica de las infecciones y reduciendo la carga asistencial asociada al tratamiento de enfermedades prevenibles. Las vacunas han sido subestimadas en su potencial para contrarrestar la resistencia a los antimicrobianos y es necesaria una mayor integración de estrategias de vacunación en los esfuerzos globales para combatir este problema. La integración de programas de inmunización en las estrategias globales de control de la resistencia antimicrobiana resulta, por tanto, un componente esencial para preservar la efica-

Gavi es una organización internacional creada en 2000 para mejorar el acceso a vacunas nuevas e infrautilizadas para los niños que viven en los países más pobres del mundo.



GAVI : Gobiernos de países en vías de desarrollo y donantes, a la Organización Mundial de la Salud, a UNICEF, al Banco Mundial, a la industria de las vacunas, a las agencias técnicas y de investigación, a la sociedad civil, a la Fundación Bill y Melinda Gates y a otros filántropos privados.

<https://www.gavi.org/>

cia terapéutica de los antibióticos y mitigar su impacto en la salud pública.

El futuro de la vacunología se orienta hacia la personalización y la integración de nuevas tecnologías para mejorar la eficacia y accesibilidad de las vacunas. La inteligencia artificial y la biotecnología permiten diseñar inmunizaciones adaptadas a las variaciones genéticas de los patógenos y de la población. Además, se investiga el desarrollo de vacunas terapéuticas para tratar enfermedades como el cáncer y las patologías autoinmunes, abriendo nuevas posibilidades en la medicina preventiva y curativa.

No obstante, el éxito de la vacunación no depende únicamente del progreso científico. La equidad en la distribución de vacunas, la confianza en la ciencia y la lucha contra la desinformación siguen siendo desafíos clave. La pandemia de COVID-19 puso de manifiesto las desigualdades en el acceso a las vacunas y la necesidad de fortalecer los sistemas de salud a nivel global. La colaboración internacional es fundamental para garantizar que las innovaciones en vacunología lleguen a todas las poblaciones, independientemente de su ubicación geográfica o nivel socioeconómico.

Las organizaciones internacionales desempeñan un papel crucial en la superación de estos retos. GAVI, la Alianza para las Vacunas, ha trabajado desde el año 2000 para mejorar el acceso a la inmunización en países en desarrollo, negociando precios accesibles con los fabricantes y facilitando la financiación de programas de vacunación. CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) ha sido clave en la financiación y el desarrollo de nuevas vacunas, especialmente en la respuesta a brotes epidémicos emergentes. Durante la pandemia de COVID-19, CEPI desempeñó un papel fundamental en la aceleración del desarrollo de vacunas. Por su parte, UNICEF coordina la distribución global de vacunas, asegurando su llegada a las comunidades más vulnerables a través de su infraestructura logística y su trabajo con gobiernos y socios internacionales.

Además de la innovación tecnológica y la colaboración institucional, la educación en salud es esencial para garantizar el impacto de la vacunación. La confianza en las vacunas ha sido amenazada por la proliferación de desinformación y movimientos antivacunas, lo que destaca la necesidad de estrategias efectivas de divulgación científica. Iniciativas de alfabetización en salud y campañas de comunicación basadas en la evidencia pueden ayudar a combatir la desconfianza y aumentar la cobertura vacunal.

A medida que avanzamos hacia el futuro, la vacunación seguirá siendo una herramienta clave en la prevención de enfermedades y la protección de la salud global. El compromiso de la comunidad científica, los gobiernos y la sociedad en su conjunto determinará el éxito de las estrategias de inmunización en las próximas décadas. La combinación de innovación, equidad en el acceso y educación será fundamental para garantizar que los avances en vacunología beneficien a toda la humanidad por igual.

*El presente discurso
fue leído el 7 de abril de 2025,
156 años después de que Santiago Ramón y Cajal
se incorporara a las aulas
de la Universidad de Zaragoza*



LECCIONESCAJAL

- 1 Las nuevas neurotecnologías y su impacto en la ciencia, medicina y sociedad // **Rafael Yuste**
- 2 La oncología en el siglo XXI: de las terapias personalizadas a la inmunoterapia // **Mariano Barbacid**
- 3 De Cajal, los embriones y el cáncer // **Ángela Nieto Toledano**
- 4 Aplicación de la nanotecnología al desarrollo de nuevas vacunas y terapias personalizadas // **María José Alonso**
- 5 Del diagnóstico microscópico a la patología digital, molecular y algorítmica // **Santiago Ramón y Cajal Agüeras**
- 6 Pasado, presente y futuro de las vacunas: El reto de vivir en sociedad // **Carlos Martín Montañés**

INACAL



Vicerrectorado de
Cultura y Proyección Social
Universidad Zaragoza



FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES