Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Vacunas combinadas en el calendario de inmunizaciones sistemáticas. Seguridad de las vacunas hexavalentes

F.A. Moraga Llop[a] y M. Campins Martí[b]

Servicios de [a]Pediatría y [b]Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

"El deseo de progresar representa ya un gran progreso"
(Rollin C, 1661-1741)

El término vacuna combinada se aplica a la que contiene antígenos pertenecientes a dos o más microorganismos (vacuna combinada propiamente dicha). La triple vírica es una vacuna combinada que se compone de las del sarampión, la rubéola y la parotiditis. El término combinada también se aplica a la vacuna que contiene antígenos de dos o más serogrupos o serotipos de un microorganismo. La vacuna antimeningocócica AC no conjugada y la antipoliomielítica incluyen dos y tres vacunas, frente a dos serogrupos de meningococo y tres serotipos de poliovirus, respectivamente.

Las principales ventajas de las vacunas combinadas son que previenen frente a un mayor número de enfermedades, favorecen el cumplimiento del calendario, aumentan la cobertura vacunal, tienen una aceptación mayor, disminuyen el número de pinchazos, proporcionan una mayor comodidad de uso (simplificación del manejo, transporte y almacenamiento de las vacunas, y menor cantidad de visitas) y facilitan la armonización de los calendarios y la introducción de nuevas vacunas[1-6].

Los posibles inconvenientes de las vacunas combinadas son la interferencia antigénica entre algunos de sus componentes que puede producir una disminución de la respuesta serológica, que no equivale siempre a una menor eficacia vacunal[7,8]; la valoración de la reactogenicidad es compleja, ya que las reacciones adversas son más difíciles de atribuir a cada uno de sus componentes; la variabilidad del contenido de los diversos lotes es más grande debido a su múltiple composición; y el coste directo de la vacuna combinada es más elevado que el de las vacunas que contiene, aunque el coste indirecto disminuye al requerir menor número de visitas y de personal, y menos gasto de material y de almacenamiento.

El creciente aumento del número de vacunas en los calendarios de inmunizaciones sistemáticas ha hecho progresar la investigación y el desarrollo de vacunas combinadas. Éstas se conocen desde hace más de 50 años cuando en 1948 se autorizó la vacuna difteria-tétanos-tos ferina (DTP). A partir de esta vacuna triple bacteriana, en su forma con vacuna *pertussis* de célula entera o de pared completa (DTPe) o con componente acelular (DTPa), se han desarrollado nuevas combinaciones. En la actualidad se dispone de vacunas combinadas con DTPa, las tetravalentes, las pentavalentes y las hexavalentes, que han sustituido a las derivadas de la DTPe. Además, existe un tercer grupo de vacunas combinadas (antihepatitis A + B, triple vírica, etc.) en cuya composición no forma parte la vacuna DTP.

Cuando se determina qué componentes deben formar parte de una vacuna combinada hay que considerar varios factores, como la situación epidemiológica y el calendario vacunal del área geográfica de aplicación, la disponibilidad y la compatibilidad de los antígenos para las enfermedades contra las que se quiere vacunar, y la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna.

En el diseño epidemiológico de la vacuna combinada hexavalente se ha considerado que contiene 6 (D, T, Pa, VPI, HB, Hib) de los 7 antígenos (los seis anteriores y el meningococo serogrupo C) incluidos en el calendario de inmunizaciones sistemáticas de la mayoría de países europeos en los primeros meses de la vida. En el calendario del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del año 2004 se ha sustituido la vacuna antipoliomielítica oral atenuada por la parenteral inactivada, que es el sexto antígeno de la hexavalente, que todavía no estaba incluido en el calendario anterior. Las 17 comunida-

Correspondencia: Dr. F.A. Moraga Llop.
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.
Correo electrónico: fmoraga@acmcb.es

Recibido en febrero de 2004.
Aceptado para su publicación en febrero de 2004.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

des autónomas y las 2 ciudades autónomas han incorporado este cambio, que se facilita al disponerse de vacunas combinadas –dos pentavalentes y dos hexavalentes– que contienen la VPI, con lo que no se requiere aumentar el número de pinchazos. Además, estas vacunas combinadas tienen una inmunogenicidad similar a la que inducen sus componentes cuando se administran por separado y su perfil de seguridad es comparable al del componente más reactógeno[9,10].

Vacunas combinadas hexavalentes

Las vacunas hexavalentes comercializadas (Hexavac®, Aventis Pasteur MSD e Infanrix Hexa®, GlaxoSmithKline Biologicals) fueron autorizadas el 23 de octubre de 2000 por la Comisión Europea, previa valoración por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA) y su Comité Científico de Especialidades Farmacéuticas (Committee for Propietary Medicinal Products, CPMP) en Londres, siguiendo el llamado procedimiento centralizado. Esta autorización es aplicable a los 15 Estados Miembro de la Unión Europea. Cada una de las vacunas está comercializada en 7 países europeos; además, Hexavac® e Infanrix Hexa® están autorizadas en 15 y 33 países en todo el mundo, respectivamente (datos de 28 de abril de 2003)[11].

Las vacunas hexavalentes contienen los componentes siguientes: *a)* una vacuna DTPa, de 2 o 3 antígenos de *Bordetella pertussis*, según las especialidades farmacéuticas comercializadas (Hexavac® e Infanrix Hexa®, respectivamente); *b)* una vacuna trivalente de un solo microorganismo: poliovirus serotipos I, II y III; *c)* una vacuna recombinante antihepatitis B, y *d)* una vacuna conjugada Hib: PRP-T (antígeno polisacarídico capsular [polirribosil-ribitol-fosfato] conjugado con toxoide tetánico).

Las vacunas combinadas hexavalente y pentavalente (que corresponde a la hexavalente sin el componente HB) son de elección en el calendario del niño menor de 2 años; la hexavalente en la primovacunación (a los 2, 4 y 6 meses) y la pentavalente en la revacunación (a los 15-18 meses). En los calendarios en que se inicia la vacunación antihepatitis B al nacimiento se administra la hexavalente a los 2 y 6 meses, y la pentavalente a los 4 meses; cuando la pauta vacunal antihepatitis B es a los 2, 4 y 6 meses se administra la hexavalente en las tres dosis y la pentavalente en la dosis de recuerdo del segundo año de vida.

Seguridad de las vacunas hexavalentes

La reactogenicidad de las dos vacunas hexavalentes es similar a la de las pentavalentes. No se ha observado un incremento de las reacciones adversas al añadir el antígeno HB a las vacunas pentavalentes y convertirlas en hexavalentes, pero se ha demostrado, como ocurre con la vacuna DTPa y las combinaciones que la contienen, un aumento de la reactogenicidad en la dosis de recuerdo de las vacunas hexavalentes con respecto a la primovacunación. Sin embargo, la incidencia de reacciones graves es baja y no se han producido acontecimientos graves relacionados con las vacunas. También en la coadministración Infanrix Hexa® y Prevenar® se comunicó fiebre (≥ 38 °C) en un 41,9 % de los niños, en comparación con un 23,4 % en el grupo que recibió la vacuna hexavalente sola. Para temperaturas superiores a 39 °C y para otras reacciones generales y locales, no hubo diferencias. Resultados similares se han observado en la administración simultánea de Hexavac® y Prevenar®[12]. La coadministración de vacunas hexavalentes y antimeningocócicas C conjugadas también se está evaluando en varios ensayos clínicos. Los estudios realizados con Infanrix Hexa® y Meningitec® ya han demostrado que su administración simultánea es inmunógena y segura, sin que se produzca un aumento de la reactogenicidad local ni general[12].

En los 2 años y medio después de la comercialización de las vacunas hexavalentes se han administrado 8,7 millones de dosis en todo el mundo, que corresponden a la vacunación de aproximadamente 3 millones de niños. A pesar de su amplio uso, la seguridad de las vacunas hexavalentes se ha cuestionado en los últimos meses, con motivo de la comunicación de 5 casos de muerte súbita inesperada (cuatro en Alemania y uno en Austria), de causa desconocida, en las 24 h posteriores a la vacunación con una hexavalente; estos informes forman parte de la farmacovigilancia o control de seguridad poscomercialización. Cuatro de estos casos correspondían a niños en el segundo año de vida, que habían recibido una dosis de recuerdo de Hexavac®, en las 24 h anteriores a la muerte, y presentaron una muerte súbita inesperada. El quinto caso era un lactante de 4 meses, al que se le administró la primera dosis de Infanrix Hexa® y presentó, también en las 24 h posteriores a la misma, probablemente el síndrome de la muerte súbita del lactante, entidad diferente conceptualmente de la muerte súbita inesperada[11,13].

Por ello, la EMEA, a través de sus comités de expertos y de los miembros del CPMP, junto con los patólogos que realizaron las necropsias de estos 5 niños, un grupo de pediatras expertos en vacunas y en el síndrome de la muerte súbita del lactante, y varios epidemiólogos, ha revisado las historias y necropsias de estos niños y su posible relación con estas vacunas[11,13].

El análisis epidemiológico, realizado en Alemania, del número estimado de casos de muerte súbita no esperada en el segundo año de vida indica que los 3 casos ocurridos después de la administración de Hexavac®, sobre 700.000 niños que recibieron esta vacuna como dosis *booster*, excede al número de casos esperados. Los expertos del CPMP consideran que esta relación temporal sugiere una posible “señal” (o alerta) entre la vacunación con Hexavac® y la muerte súbita no esperada, aunque reconocen algunas limitaciones de las fuentes de datos y de los métodos utilizados para calcular el número esperado de muertes. Sin embargo, añade el comunicado, una “señal”

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

sólo levanta una sospecha y no prueba una relación causa-efecto, por lo que se necesitan más estudios para establecer si existe o no algún riesgo[13].

Una alerta o señal según la definición que consta en las "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia" publicadas por la Agencia Española del Medicamento es la "Información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información" (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)[14].

La EMEA ha emitido dos declaraciones públicas sobre la seguridad de las vacunas combinadas hexavalentes, con fechas 28 de abril y 1 de diciembre de 2003[11,13]. Los puntos clave y las conclusiones del primer informe son esencialmente iguales a los de la segunda declaración y se resumen en que no se han producido cambios en el perfil beneficio-riesgo de las vacunas hexavalentes y que no se recomiendan modificaciones en las indicaciones de las vacunas hexavalentes.

De acuerdo con las informaciones actuales, el CPMP concluye en los siguientes puntos:

1. Reafirma que no se encuentra una causa biológica plausible que relacione las vacunas con las muertes ocurridas en el segundo año de vida.

2. Recomienda continuar con la vacunación con hexavalentes y no tomar acciones regulatorias contra estas vacunas.

3. Recomienda no hacer cambios en las indicaciones de estas vacunas.

4. Recuerda a todos los profesionales sanitarios la necesidad de notificar cualquier sospecha de reacción adversa grave relacionada con las vacunas, tal como se hace con todos los medicamentos.

5. Concluye que la vacunación ofrece beneficios individuales y poblacionales muy superiores a los posibles riesgos de las vacunas existentes, incluyendo las hexavalentes, y que estas vacunas se continuarán monitorizando.

En estos momentos se están realizando estudios prospectivos y retrospectivos por diferentes organismos e instituciones independientes. Asimismo, en enero de 2004 se han puesto en marcha programas de vigilancia activa que harán posible la recogida de datos y la monitorización de las reacciones adversas a estas vacunas.

Por último, hay que destacar que ningún país europeo ha tomado medidas regulatorias contra estas vacunas. Sin embargo, en España, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha considerado oportuno apelar al principio de precaución y ha acordado no promover el uso de las vacunas hexavalentes en los programas de vacunación actuales, a la espera de disponer de más datos respecto a la señal de farmacovigilancia generada.

A la luz de los conocimientos actuales y de la información disponible, los expertos europeos aconsejan continuar la vacunación con hexavalentes. Seamos consecuentes con la información científica disponible, pero permanezcamos vigilantes como con todos los medicamentos, valorando siempre su perfil beneficio-riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elliman D, Bedford H. Safety and efficacy of combination vaccines. Combinations reduce distress and are efficacious and safe. BMJ 2003;326:995-6.
2. Yeh SH, Ward JI. Strategies for development of combination vaccines. Pediatr Infect Dis J 2001;20:S5-S9.
3. Moraga Llop FA. Vacunas combinadas hexavalentes. An Pediatr (Barc) 2003;58 (Supl 5):33-40.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Combination vaccines for childhood immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy oh Family Physicians (AAFP). MMWR 1999;48(No. RR-5):1-12.
5. Decker MD, Edwards KM. Combination vaccines: Problems and promise. J Pediatr 2000;137:291-5.
6. Moraga Llop FA. Compliance with vaccination schedules: How many shots are too many? Vaccines: Children & Practice 2002;5: 43-5.
7. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. El título de anticuerpos, la memoria inmunológica y la eficacia protectora de la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b. An Esp Pediatr 1999;50:341-5.
8. Zepp F, Schmitt HJ, Kaufhold A, Schuind A, Knuf M, Habermehl P, et al. Evidence for induction of polysaccharide specific B-cell memory in the 1st year of life: Plain *Haemophilus influenzae* type b-PRP (Hib) boosters children primed with a tetanus-conjugate Hib-DTP-HBV combined vaccine. Eur J Pediatr 1997;156:18-24.
9. Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staud T, Schödel F, et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. Pediatr Infect Dis J 2000;19: 1119-27.
10. Schmitt H, Knuf M, Ortiz E, Sänger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular-pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. J Pediatr 2000;137:304-12.
11. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA reviews hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. 28 April 2003. http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/851903en.pdf
12. Marès Bermúdez J. Interacciones entre las vacunas durante el primer año de vida. En: 2.º Congreso Nacional de la Asociación Española de Vacunología. Ponencias. Madrid: Marco Gráfico, 2003; p. 59-70.
13. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA update on hexavalent vaccines: Hexavac and Infanrix Hexa. 01 December 2003. http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/851903 en.pdf
14. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid: Neografis, 2000; p. 10.