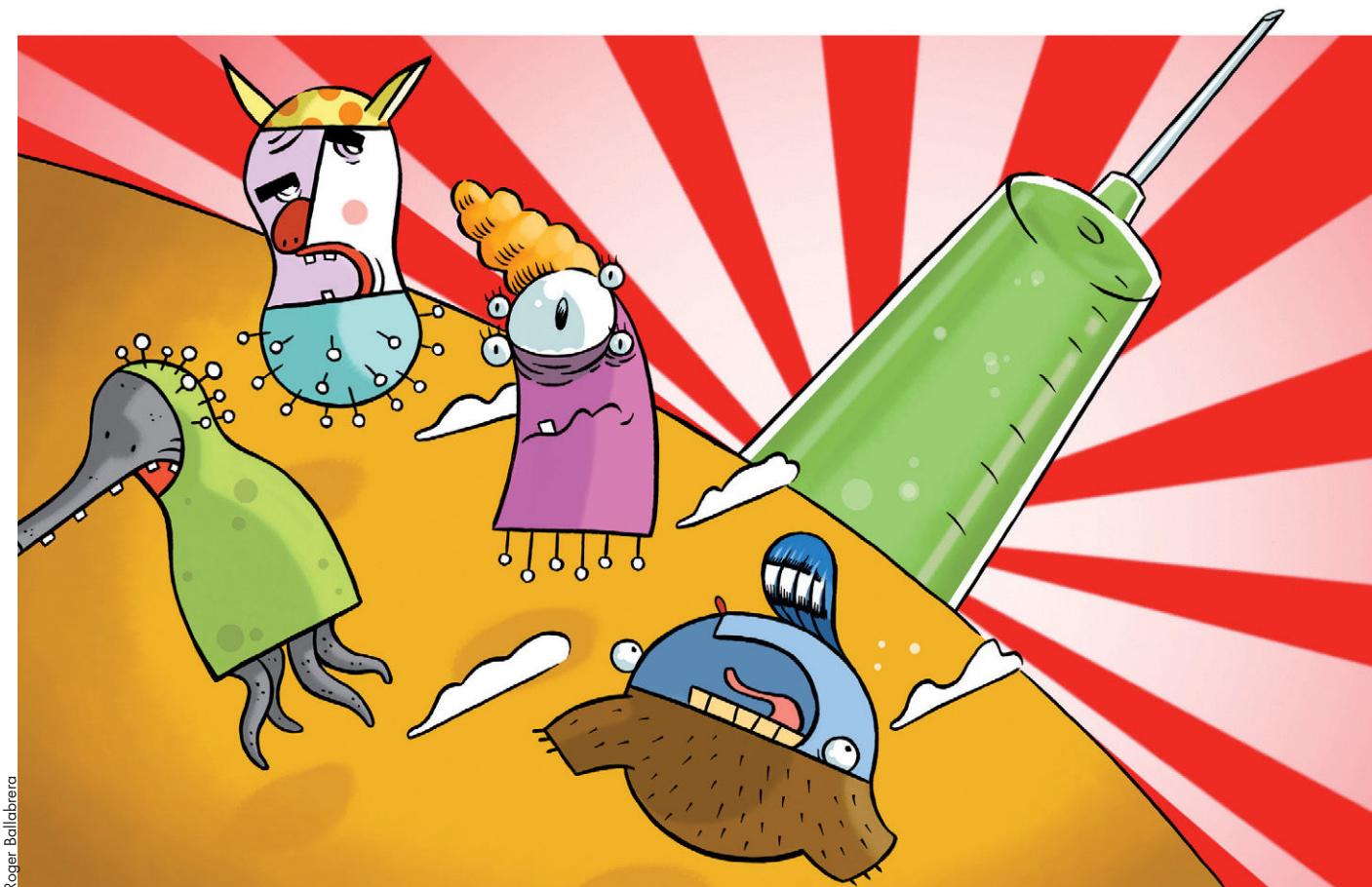


Vacuna tetravírica: vacuna combinada frente a sarampión, rubéola, parotiditis y varicela

FERNANDO DE JUAN

Sección de Infectos. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.
med005937@saludalia.com



Roger Ballabriga

Puntos clave

● La vacuna tetravírica es una vacuna combinada que asocia virus atenuados de sarampión, rubéola, parotiditis y varicela. La ventaja de una sola inyección es que facilita su administración, disminuye el coste económico y aumenta la cobertura vacunal.

● Deriva de las vacunas trivalente, sarampión-rubéola-parotiditis (Merck) y de la vacuna monovalente antivaricela Varivax® (Merck), pero con aumento de la carga viral de esta última. Se ha demostrado que es una vacuna segura e inmunógena.

● En septiembre de 2005 se autorizó su uso en Estados Unidos con el nombre de ProQuad® (Merck).

● Esta vacuna está recomendada, como primera o segunda dosis, cuando está indicada la vacunación simultánea frente al sarampión, rubéola, parotiditis y varicela en niños entre 12 meses y 12 años.

● Debe administrarse por vía subcutánea en la cara externa de la región deltoidea del miembro superior o en la parte superior de la región anterolateral del muslo. No debe utilizarse la vía intramuscular.

La vacuna tetravírica es una vacuna combinada de virus vivos atenuados de sarampión, rubéola, parotiditis y varicela (SRPV). La inmunización contra estas 4 enfermedades se realiza con una sola inyección, lo cual facilita su administración, disminuye el gasto económico y aumenta la cobertura vacunal.

La vacuna SRPV es una preparación estéril liofilizada que, una vez reconstituida, contiene los componentes de virus atenuados frente a SRPV que se especifican en la tabla 1. La carga de varicela es más alta en la vacuna SRPV, $\geq 3,99 \log_{10}$ de unidades formadoras de placas (UFP), que en la vacuna monovalente Varivax®, de la cual deriva, que tiene aproximadamente $3,13 \log_{10}$ UFP¹⁻³.

Los medios de cultivo utilizados son el embrión de pollo para el virus del sarampión y la parotiditis, fibroblastos humanos para la rubéola y células MRC-5 para la varicela. El resto de componentes se especifican en la tabla 2¹.

El 6 de septiembre de 2005 la Food and Drug Administration de Estados Unidos autorizó la vacuna SRPV, después de cumplir los requisitos de seguridad, immunogenicidad y eficacia en los diferentes ensayos clínicos realizados⁴.

Seguridad^{1,3,4}

Se compararon los efectos adversos locales y sistémicos aparecidos en un grupo de 4.497 niños (grupo A) de 12-23 meses, controlados durante los 42 días que siguieron a la administración de la vacuna SRPV, con los efectos en otro grupo de 2.038 niños (grupo B) de la misma edad a los que se administró vacuna triple vírica (SRP) más vacuna de la varicela (VV) en inyecciones separadas.

La presencia de exantema en la zona de la inyección fue la única reacción adversa local que se observó con más frecuencia en el grupo A respecto al grupo B (2,3 frente a 1,5%). Con respecto a los efectos secundarios sistémicos, en los vacunados del grupo A con más frecuencia se encontró de modo significativo fiebre y exantema morbiliforme respecto a los del grupo B (21,5 frente a 14,9% y 3,0 frente a 2,1%, respectivamente).

Inmunogenicidad^{1,5-7}

Se estudiaron 2 grupos, uno de 5.446 niños vacunados con SRPV, y otro de 2.038 niños vacunados con SRP más VV. Ambos grupos desarrollaron títulos de anticuerpos específicos similares. Para valorar el índice de respuesta a los diferentes

Tabla 1. Vacuna tetravírica. Composición virus atenuados por cada 0,5 ml de vacuna

- Cepa Enders ($\geq 3,00 \log_{10}$ TCID₅₀) de sarampión
- Cepa Wistar RA 27/3 ($3,00 \log_{10}$ TCID₅₀) de rubéola
- Cepa Jeryl-Lynn ($4,30 \log_{10}$ TCID₅₀) de parotiditis
- Cepa Oka/Merck ($\geq 3,99 \log_{10}$ UFP) de varicela

componentes de la vacuna, se consideraron valores de anticuerpos protectores de ≥ 255 mU/ml para sarampión, ≥ 10 U/ml para rubéola, ≥ 10 U/ml para parotiditis y ≥ 5 gpELISA U/ml para varicela. En los vacunados con la vacuna SRPV el valor de seroprotección alcanzado fue del 97,4% para sarampión, el 98,5% para rubéola, el 95,8% para parotiditis y el 91,2% para varicela (tabla 3).

También se ha estudiado la permanencia de anticuerpos específicos de los 4 componentes de la vacuna al año de la vacunación y se ha demostrado que persisten en más del 95% de los vacunados.

Eficacia

No se han realizado ensayos clínicos para valorar la eficacia de la vacuna SRPV. La eficacia se ha establecido en los estudios efectuados con cada una de las vacunas monovalentes incluidas en la SRPV: sarampión, rubéola, parotiditis y varicela. Además, se ha considerado, que la respuesta inmune que se consigue tras la administración de la vacuna SRPV asegura un alto índice de protección para cada uno de sus 4 componentes.

Administración de una segunda dosis de la vacuna SRPV

En diferentes brotes de varicela aparecidos en guarderías y colegios de Estados Unidos, se ha observado una mayor incidencia de varicela de lo esperado en niños vacunados⁸. Por otra parte, el riesgo de contraer la enfermedad durante los 10

Tabla 2. Vacuna tetravírica. Composición por cada 0,5 ml de vacuna

Sacarosa	21 mg
Hidrolizado de gelatina	11 mg
Cloruro sódico	2,4 mg
Sorbitol	1,8 mg
L-glutamato monosódico	0,40 mg
Fosfato sódico dibásico	0,34 mg
Albumina humana	0,31 mg
Bicarbonato sódico	0,17 mg
Fosfato potásico monobásico	72 µg
Cloruro potásico	60 µg
Fosfato potásico dibásico	36 µg
Componentes residuales de células MRC, incluidos ADN y proteínas (no cuantificables)	-
Neomicina	< 16 µg
Suero bovino	0,5 µg

años siguientes a la vacunación fue 3,3 veces inferior en los niños que recibieron 2 dosis de vacuna con respecto a los que se administró una sola dosis⁹.

Estos datos plantean la posibilidad de que con el tiempo haya un descenso de la protección vacunal y la necesidad de tener que administrar una dosis de recuerdo de vacuna frente a la varicela. En junio de 2005, el Advisory Committee on Immunization Practices de Estados Unidos recomendó una segunda dosis en ambientes epidémicos. La vacunación sistemática con 2 dosis sería la mejor medida para conseguir una mejor protección contra la enfermedad y reducir la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad¹⁰.

Se han realizado ensayos clínicos para valorar la seguridad y la inmunogenicidad de una segunda dosis de vacuna SRPV. Se ha administrado a un grupo de niños a los 3 meses de haber recibido la primera dosis. Las reacciones adversas encontradas, locales y sistémicas, eran muy parecidas a las observadas con la primera dosis, a excepción de la fiebre que fue menos elevada. La respuesta inmune se potenció intensamente, el título de anticuerpos presentó un incremento del doble para sarampión, rubéola y parotiditis y de hasta 41 veces para varicela^{3,6,7,11}.

En los diferentes calendarios vacunales, la dosis de recuerdo de la vacuna SRP se realiza entre 3-6 años, por lo que esta edad sería la recomendada para administrar la vacuna SRPV. Se ha estudiado la respuesta obtenida al administrar la vacuna SRPV a niños de 4-6 años que ya habían recibido una dosis de vacuna SRP sola o asociada a la VV en inyecciones separadas. La vacuna fue bien tolerada, el índice de

seroprotección fue cercano al 100% frente a sarampión, rubéola y parotiditis, y superior al 98% con respecto a la varicela¹² (tabla 3).

Después de estos estudios se concluye que la vacuna SRPV puede utilizarse como dosis de recuerdo a los 3-6 años de edad en lugar de una segunda dosis de vacuna SRP más la de varicela administradas al mismo tiempo.

Indicaciones de la vacuna

En diciembre de 2005, el Center for Disease Control and Prevention estadounidense emitió una serie de recomendaciones para la vacuna SPRV⁴ (tabla 4).

1. La vacuna está indicada para la vacunación simultánea contra el sarampión, rubéola, parotiditis y varicela a niños entre los 12 meses y los 12 años de edad. No está indicada para personas no incluidas en este grupo de edad. La vacuna SRPV es preferida a la administración de sus componentes en inyecciones separadas.
2. Puede utilizarse siempre que cualquiera de sus componentes esté indicado y que ninguno esté contraindicado.
3. Debe transcurrir al menos 1 mes entre una dosis de vacuna que contenga el componente de sarampión (p. ej., SRP), y una dosis de SRPV. Si una segunda dosis de varicela está indicada, hay que esperar al menos 3 meses a la administración de una segunda dosis de cualquier vacuna que contenga componente de varicela (p. ej., SRPV).

Tabla 3. Vacuna tetravírica. Índice de respuesta a la vacuna por encima del nivel considerado de protección

	Sarampión	Rubéola	Parotiditis	Varicela
Valores considerados protectores	≥ 255 mU/ml	≥ 10 U/ml	≥ 10 U/ml	≥ 5 gpELISA U/ml
Tetravírica 1 dosis	97,4%	98,5%	95,8%	91,2%
Tetravírica 2 dosis	99,2%	100%	99,5%	98,9%

Tabla 4. Indicaciones de la vacuna tetravírica de Center for Disease Control Prevention, 2005

1. La vacuna está indicada para la vacunación simultánea contra el sarampión, la rubéola, la parotiditis y la varicela a niños entre los 12 meses y los 12 años de edad
2. Puede utilizarse siempre que cualquiera de los componentes de la vacuna esté indicado y que ninguno de los demás componentes esté contraindicado
3. Debe transcurrir al menos 1 mes entre una dosis de vacuna que contenga el componente de sarampión (p. ej., sarampión, rubéola, parotiditis [SRP]) y una dosis de SRP y varicela (SRPV) y al menos 3 meses entre una dosis de vacuna de varicela y la administración de una dosis de SRPV
4. La vacuna SRPV puede administrarse simultáneamente con otras vacunas recomendadas entre los 12 meses y los 12 años de edad, si bien los datos de que se disponen son limitados o inexistentes con respecto a la vacuna de difteria, tétanos, tos ferina acelular, polio inactivada, neumocócica conjugada, antigripal y hepatitis A
5. La vacuna SRPV debe almacenarse congelada a una temperatura ≤ -15 °C hasta 18 meses. Una vez reconstituida, debe usarse inmediatamente, en menos de 30 min
6. La vacuna no debe utilizarse en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana hasta que no se haya considerado su indicación

4. La vacuna SRPV puede administrarse simultáneamente con otras vacunas recomendadas entre los 12 meses y los 12 años de edad, si bien los datos de que se disponen son limitados o inexistentes con respecto a las vacunas de la difteria, témanos y tos ferina activada, la polio inactivada, la neumocócica conjugada, la antígrupal y la vacuna de la hepatitis A¹³⁻¹⁵.
5. La vacuna SRPV debe almacenarse en el congelador a una temperatura ≤ -15 °C hasta 18 meses. Una vez reconstituida, debe usarse inmediatamente, en menos de 30 min.
6. La vacuna SRPV no debe utilizarse en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en lugar de sus componentes hasta que no se haya considerado su indicación.

Contraindicaciones y precauciones¹

La vacuna SRPV no debe administrarse en los casos siguientes:

1. Alérgicos a la neomicina.
2. Individuos con una historia de hipersensibilidad a la gelatina o a cualquiera de los componentes de la vacuna. Las vacunas frente al sarampión y la parotiditis se elaboran en cultivos de embrión de pollo. Los individuos con historia de reacción anafiláctica al huevo deben vacunarse según las directrices recomendadas por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para niños con alergia al huevo (www.aeped.es).
3. Pacientes con discrasias sanguíneas, leucemias, linfomas de todo tipo y cualquier neoplasia maligna que afecte a la médula ósea o sistema linfático.
4. Individuos que reciben tratamiento inmunodepresor. En este grupo se incluye a pacientes que reciben corticoides por vía sistémica a dosis altas.
5. Pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias, incluida la infección por el VIH.
6. Individuos con historia familiar de inmunodeficiencia congénita hasta que no se demuestre que son inmunocompetentes.
7. Pacientes con tuberculosis activa no tratada.
8. Pacientes con enfermedad acompañada de fiebre > 38,5 °C
9. Embarazadas ante la posibilidad de que la vacuna afecte el desarrollo del feto, circunstancia desconocida actualmente.

Hay que tener precauciones especiales con respecto a los efectos de la vacuna en individuos que presenten trombocitopenia. No hay ningún dato referente al efecto negativo de la vacuna SRPV en estos pacientes. Sin embargo, se han publicado casos de trombocitopenia después de la vacunación con SRP y tras la vacuna de la varicela.

Hay que adoptar ciertas precauciones con respecto a la posible transmisión de los virus vivos atenuados incluidos en la vacuna SRPV con respecto a los componentes de rubéola y varicela. La embarazada no debe recibir vacuna SRPV y toda mujer vacunada en período pospuberal debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes.

Pautas y vías de administración⁴

Se utiliza en niños de 12 meses a 12 años de edad y cuando esté indicada puede administrarse una segunda dosis en ese

mismo grupo de edad. Una vez reconstituida, cada vial contiene una dosis de 0,5 ml. La vacuna debe administrarse por vía subcutánea en la cara externa de la región deltoidea del miembro superior o en la parte superior de la región anterolateral del muslo. No debe inyectarse por vía intramuscular.

Reacciones adversas

Se han descrito efectos secundarios locales en la región de la inyección en forma de dolor (22%), eritema (14,4%) y edema (8,4%). Reacciones sistémicas como fiebre (21,5%), irritabilidad (6,7%) y exantemas morbiliformes (3,0%) y variceliformes (2,1%).

Otros efectos secundarios descritos con menos frecuencia (entre el 1-2%), incluyen en el ámbito local, equimosis y exantema y en el sistémico, manifestaciones del tracto respiratorio superior, exantemas inespecíficos y diarrea.

Condiciones de conservación, transporte y almacenamiento

Antes de su reconstitución, la vacuna liofilizada puede conservarse en congelador hasta 18 meses, a una temperatura de ≤ -15 °C. No debe mantenerse en el frigorífico, entre +2 y +8 °C. En caso de que inadvertidamente esto suceda, debe desecharse. El diluyente puede almacenarse a la temperatura de la habitación o en el frigorífico.

La vacuna conviene protegerla de la luz y, una vez reconstituida, usarla inmediatamente, antes de que transcurran 30 min, para evitar la pérdida de potencia. Pasado este tiempo, debe desecharse.

Presentaciones comerciales

La vacuna SRPV se comercializó en Estados Unidos el 6 de septiembre de 2005 con el nombre de ProQuad® (Merck). Se presenta de 2 formas: envase con un vial de una dosis y envase de 10 viales de una dosis de vacuna liofilizada. En un envase aparte se adjuntan 10 viales de agua estéril que se utiliza como diluyente.

En España esta vacuna todavía no se ha comercializado.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología
■ Ensayo clínico controlado

1. ● Merck & Co., Inc. ProQuad® [measles, mumps, rubella and varicella (Oka/Merck) virus vaccine live] prescribing information. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 2005. Disponible en: www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/proquad/proquad_pi.pdf

2. Arbeter AM, Baker L, Starr SE, Levine BL, Books E, Plotkin S. Combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. *Pediatrics*. 1986;76 Suppl:742-7.
3. ● Shinefield H, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:665-9.
4. ●● CDC. Licensure of a combined live attenuated measles, mumps, rubella and varicella vaccine. *MMWR*. 2005;54:1212-4.
5. Nolan T, McIntyre P, Robertson D, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a live attenuated tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine. *Vaccine*. 2002;21:281-9.
6. ● Shinefield H, Williams WR, Marchant C, Reisinger K, Stewart T, Meissner C, et al. Dose-response study of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:670-5.
7. Lieberman J, Williams W, Miller J, Black S, Shinefield H, Henderson F, et al. The safety and immunogenicity of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:615-22.
8. Reuman P, Sawyer M, Kuter B, et al. The MMRV Study Group. Safety and immunogenicity of concurrent administration of measles-mumps-rubella-varicella vaccine and PediavaxHIB® vaccines in healthy children twelve to eighteen months old. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:662-7.
9. Withy C, Stinson D, Staehle B, Cho I, Matthews H, Ngai A, et al. Measles, mumps, rubella, and varicella combination vaccine: Safety and immunogenicity alone and in combination with other vaccines given to children. *Clin Infect Dis*. 1997;24:925-31.
10. Shinefield H, Black S, Thear M, Coury D, Reisinger K, Rothstein E, et al. Safety and immunogenicity of a measles, mumps, rubella and varicella vaccine given with combined Haemophilus influenzae type b conjugate/hepatitis B vaccines and combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:287-92.
11. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, et al. Contagiousness of varicella in vaccinated cases. A household contact study. *JAMA*. 2004;292:704-8.
12. Lee BR, Feaver SL, Miller CA, et al. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure policy implications. *J Infect Dis*. 2004;190:477-83.
13. López A, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T, Haselow DT, et al. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: Is it time for a second dose? *Pediatrics*. 2006;117:1070-7.
14. Knuf M, Habermehl P, Zepp F, Mannhardt W, Kuttnig M, Muttonen P, et al. Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:12-8.
15. ●● Reisinger KS, Hoffman ML, Xu J, Sullivan BJ, Marshall GS, Nauert B, et al. A combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-R II and Varivax. *Pediatrics*. 2006;117:265-72.