

Vacunas combinadas (I)

J. Puig-Barberà^a y J. Díez Domingo^b

Introducción

La rápida aparición de nuevas vacunas supone un importante reto, ya que su incorporación a las pautas de vacunación sólo puede realizarse a costa de incrementar el número de inyecciones en una sola sesión (tabla 1). Para padres y proveedores esta situación roza los límites de lo aceptable¹. Una estrategia frecuente para manejar la ansiedad derivada de administrar hasta tres inyectables en una sola visita (p. ej., DTPaHib, HB y meningococo C conjugado) consiste en aumentar el número de visitas, pero esta práctica implica generar oportunidades perdidas para vacunar y aumentar el riesgo de calendarios incompletos, además de molestias, costes e incertidumbre sobre la efectividad de estas pautas^{2,3}.

La combinación de varios antígenos es la solución más razonable a este problema, y esta solución no supone una novedad. Las vacunas combinadas se han usado durante décadas y han conformado el núcleo más estable de las pautas de vacunación (tabla 2). Con todo, en los últimos 10 años se ha generado un abundante debate y una actividad investigadora⁴⁻⁷ cuyo objetivo ha sido identificar las ventajas y resolver los problemas de la combinación de un número progresivamente mayor de vacunas o antígenos en un solo inyectable (tablas 3 y 4), ya que con la tecnología disponible debemos utilizar inevitablemente la vía parenteral para su administración.

Complejidad técnica: interferencia química, biológica e inmunológica

Las vacunas combinadas son las que contienen, en un mismo producto, antígenos que previenen distintas enfermedades o que protegen contra diferentes serogrupos, serotipos o cepas de un mismo agente infeccioso; la combinación puede obtenerse durante la fabricación o mediante la mez-

TABLA 1
Aumento del número de vacunas incluidas en las pautas de vacunación hasta los 2 años y del número de inyecciones por sesión

Año	Número de vacunas	Número posible de inyecciones a los 2 años	Número posible de inyecciones en una sola visita
1900*	1	1	1
1960**	5	5	1
1980***	7	5	1
2000***	10	11	3

*Vacuna de la viruela.

**Viruela; difteria, tétanos y tos ferina, administrada en combinación y denominada DTP; polio oral.

***DTP; polio; sarampión, rubéola y parotiditis, administrada en combinación y denominada SRP.

****DTPa (*pertussis* acelular); polio; SRP; hepatitis B; *H. influenzae* tipo b, meningocócica C conjugada.

cla extemporánea de los antígenos inmediatamente antes de su administración^{8,9}.

El desarrollo de estas combinaciones es un proceso que requiere inversión, tiempo y capacidad técnica e investigadora. Los principales problemas residen en la incompatibilidad química y la interferencia biológica o inmunológica^{9,10}. Por ejemplo, la incompatibilidad química entre el tiomersal y la VPI dificultó la introducción de vacunas combinadas de DTP o DTPa con VPI en el mercado de los EE.UU.; la progresiva desaparición del tiomersal de la formulación de las vacunas contribuyó de modo casual a la solución de este problema¹¹. De forma similar, muchos conservantes inactivan los virus atenuados impidiendo la combinación de vacunas vivas e inactivadas. Otro problema observado ha sido la supresión de la respuesta frente al antígeno de interés cuando la proteína portadora es administrada en cantidades excesivas (*carrier suppression*). Este efecto fue observado al administrar la vacuna frente a Hib conjugada con toxoide tetánico junto con vacuna DTP o DTPa y vacuna neumocócica conjugada con toxoide tetánico¹². No se ha observado, sin embargo, con la vacuna neumocócica conjugada con toxoide diftérico modificado, disponible hoy en nuestro país. Estos problemas de interferencia han afectado de forma importante a las combinaciones de SRP-varicela¹³ y DTPaHib¹⁴, creando dificultades para su licencia¹⁵.

^aCentro de Salud Pública de Castellón. Grupo de Vacunas. SVMFYC. España.

^bCentro de Salud Nazaret. Valencia. Instituto Valenciano de Vacunas. VIVA. España.

Correspondencia:
Joan Puig-Barberà.
Avda. Ferrandis Salvador, 50.
12100 Castellón. España.
Correo electrónico: jpuigh@terra.es

TABLA 2
Introducción de las vacunas combinadas en el mercado

1945	Gripe trivalente
1947	Neumocócica hexavalente
1948	Difteria-tétanos- <i>pertussis</i>
1953	Td
1955	Poliovirus inactivada
1959	DTP-VPI
1963	Polio oral trivalente
1967	Sarampión-viruela
1970	Rubéola, parotiditis
1971	Sarampión-rubéola, sarampión-rubéola-parotiditis
1973	Sarampión-parotiditis
1978	Meningocócica tetravalente (A, C, Y, W-135)
1979	Neumocócica conjugada de 14 serotipos
1982	Neumocócica conjugada de 23 serotipos
1991	DTaP
1992	DTaP-Hib
1996	DTaP-Hib, Hib-HepB
	HepA-HepB
1999	DTaP-IPV-Hib (pentavalente)
1999	DTaP-IPV-Hib-HB (hexavalente)
1999	Rotavirus (tetravalente)
2001	Neumocócica conjugada heptavalente
2007	SRP-V

TABLA 3
Ventajas potenciales de las vacunas combinadas

Reducir resistencia, ansiedad y dolor derivados del número de inyecciones necesarias
Mejorar los niveles de cobertura vacunal
Reducir el inventario de distintas vacunas en almacén
Reducir los costes de administración
Reducir el volumen de las existencias y pérdidas
Reducir errores en la administración

Un caso paradigmático ha sido el del menor nivel en los títulos de anticuerpos frente al componente Hib cuando el PRP conjugado se combina con otros antígenos, y muy especialmente con el componente *pertussis* acelular en la combinación DTPa^{16,17}.

Con todo, se han descrito presentaciones con menor interferencia^{18,19} y, en general, aunque los títulos de anticuerpos anti-PRP obtenidos son de menor magnitud que cuando se administra la vacuna Hib conjugada por separado, la calidad de los anticuerpos producidos es elevada (avidez y capacidad de opsonización), se obtiene un importante estímulo y respuesta de memoria inmunológi-

TABLA 4
Desventajas potenciales de las vacunas combinadas

Incompatibilidad química, biológica, inmunológica
Complejidad de los inventarios
Incertidumbre sobre el origen de los efectos secundarios observados
Administración de antígenos suplementarios no necesarios
Complejidad de las pautas de vacunación
Mayor posibilidad de errores en la administración de vacunas

ca^{17,20,21} y, a pesar de que no disponemos de datos suficientes sobre el efecto de las vacunas combinadas sobre la inmunidad en las mucosas, o el estado de portador, lo cierto es que la evolución de la enfermedad por *H. influenzae* tipo b, en los países que desde hace años utilizan vacunas combinadas basadas en DTPaHib, ha sido favorable y no se ha demostrado la trascendencia clínica de esta menor respuesta en los títulos de anticuerpos²².

Seguridad

No menos importante es la preocupación por la seguridad, tanto por la ocurrencia de reacciones adversas leves o moderadas²³⁻²⁵, fáciles de observar y cuantificar, como por aquellas más graves, derivadas de la interacción de la vacuna con el huésped o por interferencia inmunológica, cuyas consecuencias sólo será posible determinar *a posteriori*²⁶. Como norma general, la incidencia de efectos adversos refleja la que se produce con los componentes del producto, sin superar el perfil de complicaciones observado tras la administración separada de los componentes²⁷. En ocasiones, la tasa de efectos locales ha sido menor con el producto combinado. Esto ha sucedido cuando se ha aumentado el volumen de líquido utilizado para diluir el producto combinado, pasando de los 0,5 ml habituales a 1 ml²⁸.

La administración de una vacuna con seis o más antígenos distintos hará difícil que efectos adversos graves, raros pero posibles, puedan ser asociados a alguno de los componentes de la vacuna. Un escenario plausible será el de aquellos padres que, tras una reacción moderada o grave a una vacuna combinada, rechazarán la administración posterior de cualquiera de los antígenos porque será imposible descartar con certeza cuál fuera la causa de la reacción.

En otro orden de cosas, se ha sugerido que la administración combinada de antígenos vivos atenuados (SRP) estaría asociada a una mayor probabilidad de autismo y enfermedades inflamatorias crónicas intestinales, aconsejando, como solución, la vuelta a su administración por separado²⁹. Sin embargo, varios estudios epidemiológicos han refutado estos supuestos, apoyando la seguridad y conveniencia de la administración de la combinación SRP³⁰⁻³².

Carga antigénica

Relacionado con todo lo anterior es posible argumentar que la carga antigénica a la que se ven sometidos los lactantes

TABLA 5 Número de inmunógenos contenidos en las vacunas administradas en tres calendarios tipo usados en España en distintas épocas*

1975	1984	2002**			
Vacuna	Proteínas	Vacuna	Proteínas	Vacuna	Proteína/polisacáridos
Viruela	≈200				
Difteria	1	Difteria	1	Difteria	1
Tétanos	1	Tétanos	1	Tétanos	1
Tos ferina(e)***	≈3.000	Tos ferina(e)	≈3.000	Tos ferina(a)****	2 a 5
Polio	15	Polio	15	Polio	15
		Sarampión	10	Sarampión	10
		Parotiditis	9	Parotiditis	9
		Rubéola	5	Rubéola	5
				Hepatitis B	1
				Hib conjugado	2
				Meningococo C conjugado	2
Totales	≈3.217		≈3.041		51

*Modificado de Offit et al³⁴.

**La administración de la vacuna del neumococo heptavalente supone añadir 8 inmunógenos, mientras la administración de la vacuna de la varicela aportará 69 inmunógenos más.

***Tos ferina(e) de células enteras.

****Tos ferina(a) acelular.

en el caso de las vacunas combinadas es excesiva³³. Frente a esta percepción, cabe contraponer el hecho de que los cambios en las pautas de vacunación han supuesto, de hecho,

Puntos clave

- Las vacunas combinadas abren la posibilidad de incluir nuevos antígenos en los calendarios de vacunación sin aumentar por ello el número de inyecciones.
- Las vacunas combinadas reducen la ansiedad y el dolor al disminuir el número de inyectables.
- El desarrollo de estas combinaciones es un proceso que requiere inversión, tiempo y capacidad técnica e investigadora. Los principales problemas residen en la incompatibilidad química y la interferencia biológica o inmunológica.
- Como norma general, la incidencia de efectos adversos refleja la que se produce con los componentes del producto, sin superar el perfil de complicaciones observado tras la administración separada de los componentes.
- Es muy posible que las vacunas combinadas no eliminen de los inventarios las vacunas existentes, sino que se suman a ellas.

que la carga antigénica de los calendarios actuales³⁴ sea menor. Por ejemplo, mientras la administración de la vacuna de la viruela supone la exposición a aproximadamente 200 antígenos y la vacuna de tos ferina de células enteras contiene alrededor de 3.000, el calendario que se maneja hoy en España de forma oficial expone a los lactantes a menos de 60 sustancias antigénicas (tabla 5).

Mantenimiento de almacén

Una de las ventajas que en teoría aporta la combinación de varios antígenos en un solo inyectable es la de simplificar los inventarios, pero es posible que no sea así. Por ejemplo, la disponibilidad de una vacuna combinada que contuviera HB-Hib no eliminaría la necesidad de mantener en existencia las dosis necesarias de cada uno de los componentes con objeto de inmunizar

a aquellos niños, adolescentes o adultos que las precisen. La combinación de la vacuna frente a la hepatitis B y A en una sola presentación ofrece indudables ventajas cuando se trata de inmunizar a adolescentes o a viajeros susceptibles a ambas enfermedades, pero no se adapta para su uso rutinario en menores de 2 años por la discordancia entre las pautas para cada antígeno. Éste es un ejemplo claro en el que esta vacuna supone una más en una nevera en la que ya habría dos formulaciones de VHB y otras dos de vacuna frente a la hepatitis A, con la complicación añadida de la diversidad de nomenclatura, formulaciones, posologías e indicaciones en función de la edad.

La combinación hexavalente DTPa-HB-Hib-VPI puede ser usada únicamente en la primovacuna de lactantes y requiere contar con la presentación adicional de la vacuna pentavalente DTPa-Hib-VPI administrada a los 18 meses. Cuando el calendario vacunal infantil incluye la administración de la VHB al recién nacido, la vacuna hexavalente no sólo no simplifica el inventario sino que lo complica, ya que o se administran antígenos extra innecesarios o se utilizan las dos presentaciones durante el primer año de vida. Precisaremos mantener existencias de vacuna de polio inactivada, Hib o VHB para aquellos casos en los que la vacuna combinada no hubiese sido de elección, caso de niños con contraindicaciones al componente *pertussis*, o de niños mayores de 5 años, adolescentes y adultos susceptibles o en situaciones especiales. Este escenario implica, aunque no es obligatoria, la sustitución de la VPO por la VPI en la inmunización infantil. No sería descabellado imaginar una situación en la que precisáramos man-

tener existencias de hasta cinco presentaciones distintas de polio (polio oral, VPI sola; DTPa-VPI; DTPa-Hib-VPI y DTPa-Hib-VPI-HB)^{35,36}.

Es muy posible que las vacunas combinadas no eliminen de los inventarios las vacunas existentes, sino que se sumen a ellas haciendo más compleja y sofisticada su gestión y aumentando la complejidad de las pautas de vacunación.

Bibliografía

- Madlon-Kay DJ, Harper PG. Too many shots? Parent, nurse, and physician attitudes toward multiple simultaneous childhood vaccinations. *Arch Fam Med* 1994;3:610-3.
- Holt E, Guyer B, Hughart N, Keane V, Vivier P, Ross A, et al. The contribution of missed opportunities to childhood underimmunization in Baltimore. *Pediatrics* 1996;97:474-80.
- Combination vaccines for childhood immunization. *MMWR Recomm Rep* 1999;48:1-14.
- Combined vaccines and simultaneous administration: current issues and perspectives. Conference proceedings. Bethesda, Maryland, July 28-30, 1993. *Ann N Y Acad Sci* 1995;754:xi-404.
- Brown KR. Industry perspective on clinical trial issues for combination vaccines. *Ann N Y Acad Sci* 1995;754:241-9.
- Postema AS, Myers MG, Breiman RF. Challenges in the development, licensure, and use of combination vaccines. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 4):S261-6.
- Yeh SH, Ward JI. Strategies for development of combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S5-9.
- Decker MD, Edwards KM. Combination vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999; p. 508-30.
- Dal Re R. Las vacunas combinadas de administración parenteral en el calendario de vacunaciones sistemáticas. *Med Clin (Barc)* 2000;114:264-70.
- Insel RA. Potential alterations in immunogenicity by combining or simultaneously administering vaccine components. *Ann N Y Acad Sci* 1995;754:35-47.
- Halsey NA. Safety of combination vaccines: perception versus reality. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S40-4.
- Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. *Infect Immun* 1998;66:2093-8.
- White CJ, 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. Measles, Mumps, Rubella, Varicella Vaccine Study Group. *Clin Infect Dis* 1997;24:925-31.
- Granoff DM, Rappuoli R. Are serological responses to acellular pertussis antigens sufficient criteria to ensure that new combination vaccines are effective for prevention of disease? *Dev Biol Stand* 1997;89:379-89.
- Granoff DM. Challenges for licensure of new diphtheria, tetanus, acellular pertussis (DTaP) combination vaccines: point. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1069-70.
- Granoff DM. Assessing efficacy of *Haemophilus influenzae* type b combination vaccines. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 4):S278-87.
- Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999;354:2063-8.
- Dagan R, Igbaria K, Piglansky L, Melamed R, Willems P, Grossi A, et al. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b-tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole cell pertussis pentavalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1113-21.
- Aristegui J, Dal Re R, Garrote E, Gonzalez A, Arrate JP, Perez A. Assessment of the immunogenicity and reactogenicity of a quadrivalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B (DTPa-HBV) vaccine administered in a single injection with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 1998; 16:1976-81.
- Zepp F, Schmitt HJ, Kaufhold A, Schindl 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-DTPa-HBV combined vaccine. *Eur J Pediatr* 1997;156:18-24.
- Pichichero ME, Passador S. Administration of combined diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine, hepatitis B vaccine, and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine to infants and response to a booster dose of Hib conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 1997;25:1378-84.
- Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/H. *influenzae* type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:767-74.
- Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996;334:341-8.
- Calbo F, Dal Re R, Díez-Delgado J, Ona S, Sánchez-Prados F, García-Corbeira P. Comparative trial to assess the reactogenicity of the diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTPa) vaccine plus *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and that of the diphtheria-tetanus-whole cell pertussis (DTPw) vaccine plus Hib conjugate vaccine, administered in single injection a. *Med Clin (Barc)* 2002;118:1-4.
- Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-55.
- Galil K, Singleton R, Levine OS, Fitzgerald MA, Bulkow L, Getty M, et al. Reemergence of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska. *J Infect Dis* 1999;179:101-6.
- Pichichero ME, Latiolais T, Bernstein DI, Hosbach P, Christian E, Vidor E, et al. Vaccine antigen interactions after a combination diphtheria-tetanus toxoid-acellular pertussis/purified capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid vaccine in two-, four- and six-month-old infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:863-70.
- Halsey NA, Blatter M, Bader G, Thoms ML, Willingham FF, O'Donovan JC, et al. Inactivated poliovirus vaccine alone or sequential inactivated and oral poliovirus vaccine in two-, four- and six-old infants with combination *Haemophilus influenzae* Type b/hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:675-9.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637-41.
- Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353:2026-9.

31. Halsey NA, Hyman SL. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. *Pediatrics* 2001;107:E84.
32. Kaye JA, Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001;322:460-3.
33. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
34. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002;109:124-9.
35. Oostvogel PM, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MA, van der Avoort HG, Leeuwenburg J, van Loon AM. Poliovirus circulation among schoolchildren during the early phase of the 1992-1993 poliomyelitis outbreak in The Netherlands. *J Infect Dis* 2001;184:1451-5.
36. Schaap GJ, Bijkerk H, Coutinho RA, Kapsenberg JG, van Wezel AL. The spread of wild poliovirus in the well-vaccinated Netherlands in connection with the 1978 epidemic. *Prog Med Virol* 1984;29:124-40.

Anexo

Glosario

DTPa	Difteria-tétanos- <i>pertussis</i> acelular
HB	Hepatitis B
HA	Hepatitis A
Hib	<i>H. influenzae</i> tipo b
VPI	Polio inactivada
PO	Polio oral
PRP	Poliribosil ribitol fosfato; polisacárido capsular de Hib
SRP	Sarampión, rubéola y parotiditis
Td	Combinación de toxoides tetánico y diftérico para su administración en adultos
dTpa	Combinación de toxoides diftérico y tetánico, más antígenos de la formulación acelular de <i>Bordetella pertussis</i> para adultos
TP	Toxoide pertússico
Var	Varicela