

Vacunas combinadas (II)

J. Puig-Barberà^a y J. Díez Domingo^b

Cumplimiento de calendarios

La existencia de vacunas combinadas facilitará la armonización de calendarios de vacunación; sin embargo, la disponibilidad de vacunas combinadas de distintos fabricantes, con distintos estándares, antígenos, formulaciones, combinaciones y autorizaciones administrativas añadirá una complejidad más a la ya existente por la pluralidad de los calendarios de las distintas autonomías¹. El profesional deberá manejar niveles de incertidumbre que sólo se superarán cuando haya mayor información sobre compatibilidades, y que finalmente podrá llevar en una primera instancia a una mayor administración de antígenos innecesarios.

Elementos a considerar en el binomio coste-beneficio

Un elemento importante a considerar es el económico. En el apartado de beneficios deberá anotarse que administrar más vacunas en menos inyectables reducirá el número de visitas, la ansiedad y el dolor, las pérdidas en horas de trabajo de los padres empleadas en llevar a vacunar a sus hijos, una menor frecuencia de reacciones adversas locales leves o moderadas, parecidas a las observadas tras la aplicación separada de los productos, y la posibilidad de proteger frente a enfermedades adicionales.

En el apartado de los costes cabe situar un coste unitario, hasta un 128% superior (tabla 1) y, por tanto, un mayor coste del inventario, la posible necesidad de administrar antígenos redundantes y la elaboración, difusión, introducción y manejo de nuevos algoritmos para la toma de decisiones sobre el perfil de los inventarios, en la compra de vacunas y el manejo de existencias en los distintos niveles de trasiego y administración de las vacunas^{2,3}.

^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:
 jpuigb@terra.es

TABLA 1
1 Precio de venta al público de una vacuna combinada hexavalente con las vacunas habituales, de composición más parecida, usadas en las inmunización básica de un lactante en el año 2002^a

Vacuna	PVP (€)
Combinada	
Hexavac, con jeringa precargada (contiene HB; Hib; DTPa; VPI)	80,07
Precio final	80,07
No combinada de características más parecidas	
Recombivax (VHB 5 µg) jeringa precargada	9,99
Tetract-Hib (DTP) más jeringa ^c	18,04
Polio Salk ^b	6,99
Precio final	35,01
Diferencia	45,06

^aDatos tomados del Vademécum internacional, edición *on line*, http://vademecum.medicom.es/paginas_htm/home.asp, acceso 7 de mayo de 2002. ^bLa vacuna polio Salk sólo está autorizada en situaciones especiales. Se incluye para comparación, dado que todas las vacunas combinadas comercializadas la incluyen. ^cEl corte aumenta si el componente tos ferina es acelular por ejemplo, Infanrix-Hib con jeringa tiene un precio (mayo de 2003) de 35,97 euros, pasando la diferencia total desde 45,06 a 27,1 euros.

Ventajas

Muchos profesionales no administran más de dos o tres inyectables a un lactante en una visita⁴ y afrontan este problema aumentando el número de visitas necesarias para aplicar un calendario adaptado para la ocasión o el momento. Cada nueva visita aumenta las posibilidades de que una o más dosis de vacunas consideradas necesarias no se administre, porque los padres no acuden o porque la presencia de enfermedades intercurrentes banales impidan (a pesar de ser falsas contraindicaciones) su administración. La ventaja principal de las vacunas combinadas estriba en resolver esta situación al facilitar la administración de varios antígenos en una sola inyección y en una única visita. Las vacunas combinadas también aportan una solución adecuada en aquellos casos en los que es preciso poner al día o iniciar un calendario incompleto. Por último, las vacunas combinadas deberían hacer más fácil la inclusión de nuevas vacunas al calendario de vacunación sin aumentar por ello el número de inyectables.

Vacunas combinadas disponibles

Existe un gran número de combinaciones de vacunas, que han sido utilizadas desde hace mucho tiempo y han per-

mitido la universalización de las vacunas, siendo la base de la primovacuna del lactante.

La combinación de vacunas actualmente tiene dos tendencias. Por un lado, administrar conjuntamente todos aquellos antígenos que reciben rutinariamente los individuos en un mismo acto vacunal, vacunas hexavalentes para la primovacuna del lactante y las vacunas de virus vivos atenuados sarampión-rubéola-parotiditis (SRP) a la que se está añadiendo la varicela para la administración después del primer año. Por otro lado, se desarrollan vacunas que previenen procesos patológicos relacionados, como la combinación de vacuna de hepatitis A y hepatitis B, siendo posible el desarrollo de nuevas vacunas de este tipo como, por ejemplo, de vacunas frente a enfermedades invasoras que incluyan meningococo, neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo b.

Vacunas hexavalentes

La última generación de vacunas desarrolladas para la primovacuna del lactante son las que contienen antígenos frente a 6 enfermedades (DTPa, VPI, Hib y HB), que son conocidas como hexavalentes. En la tabla 2 se expone la composición de las dos vacunas de este tipo autorizadas en Europa. Existen diferencias entre ellas en cuanto al contenido y la concentración de antígenos. Ambas provocan una seroconversión adecuada frente a los antígenos que contienen, con la salvedad de la respuesta frente al Hib. Sin embargo, en este caso, tal y como se ha discutido en «Vacunas combinadas (I)», la calidad de los anticuerpos producidos, su concentración, la capacidad para estimular la respuesta de memoria inmunológica y la evidencia epidemiológica disponible apoyan la falta de relevancia clínica de la menor respuesta al componente Hib de las hexavalentes. Tampoco está clara la significación clínica de las diferencias en los títulos de anticuerpos obtenidos frente a algunos de los componentes de las dos hexavalentes, ya que con ambas vacunas se obtienen concentraciones de anticuerpos consideradas protectoras y no se han objetivado diferencias en su efectividad⁵⁻⁷.

Las reacciones adversas con estas vacunas son similares a las que dan las vacunas control.

La utilización de estas vacunas en los calendarios de vacunación de las comunidades autónomas donde se administra la vacuna de la hepatitis B al nacimiento se podrá hacer administrando las tres dosis de primovacuna con las vacunas hexavalentes, con lo que se administrará una dosis extra de vacuna de hepatitis B o bien administrando dos dosis de vacuna hexavalente, a los 2 y 6 meses de edad, con una dosis de vacuna pentavalente (DTPa/VPI/Hib) a los 4 meses, que se volvería a administrar a los 18 meses de edad.

SRP y varicela

Con la utilización de la vacuna combinada de sarampión, rubéola y parotiditis se ha conseguido el control de estas tres infecciones, si bien, por la elevada contagiosidad de estas enfermedades se han mantenido epidemias en los co-

TABLA 2
Composición de las vacunas hexavalentes comercializadas en Europa

	Hexavac®	Infanrix hexa®
Toxoide pertúsico	25 µg	25 µg
Hemaglutinina filamentososa	25 µg	25 µg
Pertactina	-	8 µg
Toxoide diftérico	≥ 20 U	≥ 30 U
Toxoide tetánico	≥ 40 U	≥ 40 U
Poliovirus inactivados		
Tipo 1	40 U	40 U
Tipo 2	8 U	8 U
Tipo 3	32 U	32 U
PRP (-TT)	12 µg	10 µg
HBsAg	5 µg	10 µg
Hidróxido de aluminio (adyuvante)	0,3 mg	0,95 mg
Fosfato de aluminio	-	1,45 mg

lectivos con menor vacunación y, en el caso de la parotiditis, en grupos que recibieron la vacuna con la cepa Rubini, de escasa protección⁸.

La aparición de la vacuna de la varicela supuso la posibilidad de control de esta enfermedad; sin embargo, únicamente en EE.UU. ha sido incorporada al calendario vacunal. En los países europeos, donde está registrado su uso en niños sanos, su universalización está retrasada por la apreciación de que la varicela es una enfermedad banal, de escaso impacto económico en la sociedad y porque se considera inaceptable otra inyección. Por ello, se aguarda la combinación de la varicela con la vacuna triple vírica SRP. Sin embargo, la vacuna de varicela de Merck (EE.UU.) debe mantenerse congelada a -20 °C, por lo que su combinación con SRP y utilización en Europa se vería facilitada por la consecución de un preparado menos exigente que pudiese ser conservado a temperaturas de entre 2 y 8 °C. Mientras, la vacuna de GSK (Bélgica), más termoestable, está en fase III avanzada de investigación clínica, por lo que es de esperar una pronta autorización sanitaria.

Los estudios publicados con vacunas combinadas (SRP-Var) presentan una buena respuesta a las 4 enfermedades, aunque con títulos de anticuerpos frente a la varicela inferiores a cuando se administran separadamente⁹, la respuesta inmunológica celular es similar en ambos grupos¹⁰, y se observa un incremento discreto de reacciones adversas leves. Es preciso hacer notar que alguna cepa de varicela ha tenido problemas en seroconvertir adecuadamente cuando se administra combinada con SRP^{11,12}.

Compatibilidad entre preparados

Reglas básicas

Es de sumo interés contar con reglas básicas para abordar la intercambiabilidad de preparados de distintos fabrican-

TABLA 3 Compatibilidad para el uso alternativo de productos similares de distintos fabricantes^a

Recomendaciones	Calidad de las pruebas que apoyan la recomendación ^b	Comentarios
Uso de vacunas de distintos fabricantes		
Aceptable		
Difteria, tétanos, Hib, Hepatitis B	A	Pruebas suficientes y de calidad
Hepatitis A	B	
No recomendado		
<i>Pertussis</i> acelular (DTPa o DTPa-Hib)	C ^c	

^aModificado de Combination vaccines for childhood immunization. MMWR Recomm Rep 1999;48:1-14.

^bA: pruebas científicas de calidad suficiente (al menos un ensayo clínico con asignación al azar de los sujetos realizado correctamente) y/o un beneficio en la salud pública sustancial. B: pruebas de calidad moderada (ensayo clínico sin asignación al azar, estudios de cohortes, casos y controles, preferiblemente multicéntricos); evidencia de beneficios moderados para la salud. C: pruebas científicas inexistentes o de calidad dudosa.

^cRecientemente, Greenberg et al¹⁷ han publicado un estudio con asignación al azar, enmascaramiento de los observadores y un grupo control de compatibilidad entre las dos formulaciones de DTPa licenciadas en los EE.UU., fabricadas por dos laboratorios distintos.

tes o hasta de formulaciones con objeto de completar las pautas de vacunación (tabla 3).

Como regla básica, en ningún caso deben mezclarse vacunas distintas en una sola jeringa, a no ser que dicha mezcla esté expresamente aprobada. Por ejemplo, se han autorizado combinaciones obtenidas de mezclar preparados de un mismo fabricante de DTPa e Hib (Infanrix-Hib[®]) o de DTP-HB (Tritanrix[®]) con Hib (Hiberix[®]); en cualquier otra situación, la seguridad e inmunogenicidad de la combinación obtenida será desconocida.

Como norma general, las vacunas de diferentes fabricantes que protegen frente a la misma enfermedad pueden administrarse indistintamente para completar una pauta de vacunación; por ejemplo, en el caso de la HA¹³, HB^{14,15} e Hib¹⁶, no existirá inconveniente en completar una serie de vacunación, iniciada con un producto, con otro de las mismas características, pero de otro fabricante.

Por el contrario, en el caso de la DTPa se ha recomendado utilizar para la primovacunación del lactante el mismo preparado, del mismo fabricante. En fechas recientes se han publicado resultados que apoyan la seguridad y la buena respuesta obtenida al usar preparados similares de dos fabricantes distintos para completar la inmunización primaria en el lactante¹⁷, con lo que se amplía el abanico de posibilidades, que se hace más flexible, como ocurre con el resto de las vacunas.

Administración de antígenos innecesarios

El deseo de reducir el número de inyectables o no contar con existencias de vacunas que contengan los antígenos necesarios según la historia vacunal del lactante puede de-

TABLA 4 Administración de dosis extra de antígenos en sujetos ya inmunizados al usar vacunas combinadas que los contienen

Recomendaciones	Calidad de las pruebas que apoyan la recomendación ^b	Comentarios
Aceptable		
Hep B, Hib, SRP, OPV, Rv, Var	A	Ausencia de riesgo en los ya inmunizados
Precaución		
Tétanos	B	La revacunación frecuente aumenta la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad

sembocar en la administración de dosis innecesarias de antígenos de enfermedades frente a las que el sujeto está perfectamente protegido (tabla 4).

Hasta el momento no se han podido demostrar efectos adversos tras la administración de dosis extra de vacunas de virus vivos atenuados (SRP, varicela o PO) a personas inmunocompetentes, vacunados con anterioridad o inmunes por haber padecido la enfermedad¹⁸.

En el caso de las vacunas inactivadas, la administración de una dosis extra, o con un intervalo inferior al recomendado, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas^{19,20}. Esta situación es relativamente frecuente cuando la vacuna contiene toxoide tetánico^{19,21,22}. El clínico deberá contemplar esta posibilidad, por ejemplo, ante un lactante vacunado con DT y al que deba administrarse el componente *pertussis*; en este caso, y en ausencia de preparados que contengan exclusivamente el componente *pertussis*, se aconseja la administración de la vacuna combinada DTPa; una segunda posibilidad se produce cuando la historia previa de inmunizaciones es desconocida; también en este caso la recomendación consiste en administrar las dosis extra necesarias de DTPa, Td o dTpa¹⁸. En el caso de la HB y de la Hib, las reacciones adversas por exceso de dosis no son habituales, y la experiencia clínica acumulada indica que pueden ser administradas cuando formen parte de una vacuna combinada que contiene otros antígenos necesarios para completar una serie vacunal¹⁸ (tabla 4).

Cómo superar el caos

Es complejo hacer coincidir los intereses legítimos de la industria farmacéutica, que debe manejar adecuadamente su actividad económica en el campo de las vacunas mediante inversiones en investigación, desarrollo y comercialización, manteniendo márgenes adecuados de ventaja competitiva y de ganancias, y los de los consumidores (administración, pediatras, médicos de familia, enfermería, pacientes y sus familiares) que para potenciar la protección conferida por la inmunización y, por tanto, la aceptabilidad de las vacunas, desean ver reducido el número de inyeccio-

Puntos clave

- Las vacunas combinadas contienen, en un mismo producto, antígenos que previenen distintas enfermedades o protegen frente a variantes de un único microorganismo.
- La existencia de vacunas combinadas facilitará la armonización de calendarios de vacunación.
- Las vacunas de diferentes fabricantes que protegen frente a la misma enfermedad pueden administrarse indistintamente para completar una pauta de vacunación.

nes necesarias con mejores relaciones de costes monetarios, de niveles de seguridad y manteniendo niveles de complejidad e incertidumbre razonables.

La respuesta vendrá de la coordinación exquisita, la aplicación del máximo rigor científico, y el debate necesario sobre los aspectos pertinentes, ejercido por comités de expertos de ámbito estatal y autonómico, que fundamenten su autoridad en pruebas científicas sólidas, contrastadas y explícitas, con el margen más reducido posible para la incertidumbre y que emitan mensajes claros, tanto al entramado industrial como a los profesionales y al público.

Es conveniente que los criterios de decisión sean conocidos, participados y aceptados por los profesionales implicados, además de promover el desarrollo, conocimiento, manejo y adaptación a los distintos entornos de algoritmos para la selección de qué vacunas y qué combinaciones incluir en los inventarios².

Bibliografía

1. Calendarios de vacunación españoles [en línea]. Página web de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria [última actualización] 3 Jan 2002. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Consultado el 1 de abril de 2002. Disponible en: www.aepap.org/bajables/calvaces2002.pdf
2. Weniger BG, Chen RT, Jacobson SH, Sewell EC, Deuson R, Livengood JR, et al. Addressing the challenges to immunization practice with an economic algorithm for vaccine selection. *Vaccine* 1998;16:1885-97.
3. Le CT. Combination vaccines: choices or chaos? A practitioner's perspective. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 4):S367-71.
4. Woodin KA, Rodewald LE, Humiston SG, Carges MS, Schaffer SJ, Szilagyi PG. Physician and parent opinions. Are children becoming pincushions from immunizations? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:845-9.
5. 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.
6. 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-DTPa-HBV combined vaccine. *Eur J Pediatr* 1997;156:18-24.
7. 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.
8. Los Ríos MR, García MN, Sanz MJ, Ballester OE. Parotiditis en un área urbana de la Comunidad de Madrid. Estado vacunal, diagnóstico y medidas de intervención. *Aten Primaria* 2001;28:10-6.
9. Reuman PD, Sawyer MH, Kuter BJ, Matthews H. Safety and immunogenicity of concurrent administration of measles-mumps-rubella-varicella vaccine and PedvaxHIB vaccines in healthy children twelve to eighteen months old. The MMRV Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:662-7.
10. Watson BM, Laufer DS, Kuter BJ, Staehle B, White CJ, Starr SE. Safety and immunogenicity of a combined live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (MMR(II)V) in healthy children [published erratum appears in *J Infect Dis* 1996;173:1529]. *J Infect Dis* 1996;173:731-4.
11. Vesikari T, Ohrling A, Baer M, Delem A, Bogaerts H, Andre FE. Evaluation of live attenuated varicella vaccine (Oka-RIT strain) and combined varicella and MMR vaccination in 13-17-month-old children. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1051-7.
12. Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, Matthews H, Adelman T, Ensor K, et al. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:555-61.
13. Bryan JP, Henry CH, Hoffman AG, South-Paul JE, Smith JA, Cruess D, et al. Randomized, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine* 2000;19:743-50.
14. Greenberg DP, Vadheim CM, Wong VK, Marcy SM, Partridge S, Greene T, et al. Comparative safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines given to infants at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:590-6.
15. Treadwell TL, Keeffe EB, Lake J, Read A, Friedman LS, Goldman IS, et al. Immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in older individuals. *Am J Med* 1993;95:584-8.
16. Anderson EL, Decker MD, Englund JA, Edwards KM, Anderson P, McInnes, et al. Interchangeability of conjugated Haemophilus influenzae type b vaccines in infants. *JAMA* 1995;273:849-53.
17. Greenberg DP, Pickering LK, Senders SD, Bissey JD, Howard RA, Blatter MM, et al. Interchangeability of 2 diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in infancy. *Pediatrics* 2002;109:666-72.
18. Combination vaccines for childhood immunization. *MMWR Recomm Rep* 1999;48:1-14.
19. Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA* 1982;247:40-2.
20. Kavukcu S, Soylu A, Sarioglu S, Turkmen M, Kupelioglu A, Pekcetin C, et al. IgA nephropathy in mice following repeated administration of conjugated Haemophilus influenzae type B vaccine (PRP-T). *Tokai J Exp Clin Med* 1997;22:167-74.
21. Baraff LJ, Cody CL, Cherry JD. DTP-associated reactions: an analysis by injection site, manufacturer, prior reactions, and dose. *Pediatrics* 1984;73:31-6.
22. Jones AE, Melville-Smith M, Watkins J, Seagroatt V, Rice L, Sheffield F. Adverse reactions in adolescents to reinforcing doses of plain and adsorbed tetanus vaccines. *Community Med* 1985;7:99-106.

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	Polirribosil ribitol fosfato; polisacárido capsular de Hib
SRP	Sarampión, rubéola y parotiditis
Td	Combinación de toxoide 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 pertúsico
Var	Varicela
Rv	Rotavirus