

Symposium 10
Avances en vacunas

Vacunas frente al virus respiratorio sincitial

J.J. Picazo

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

La infección respiratoria es uno de los procesos más frecuentes en patología humana. La infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) es habitual, de modo que prácticamente todos los niños a la edad de 2 años han sido infectados, y aproximadamente la mitad han sufrido dos infecciones. Se ha demostrado que las dos terceras partes de los niños menores de un año de edad padecerán una infección por el VRS, y de ellos la tercera parte se tratará de una infección de vías respiratorias bajas, que obligará en el 2,5% de los casos a la hospitalización. En nuestro país, se ha señalado el riesgo de infección grave en prematuros, con tasas de hospitalización superiores al 13%, de los que hasta el 25% necesitan ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

A pesar de todos estos datos que refuerzan la importancia de la infección por el VRS, no disponemos de una vacuna eficaz. Las razones que podrían explicar este fracaso se resumen a continuación:

- La infección aparece en presencia de inmunidad.
- Aparecen reinfecciones por el mismo aislamiento.
- Necesidad de inmunizar en los primeros meses de vida.
- Fallo de la vacuna inactivada con formol en las experiencias realizadas en la década de 1960.

En estos momentos no disponemos todavía de ninguna vacuna comercializada frente al VRS. Por las razones antes señaladas, no conocemos nuevas experiencias sobre la vacuna con virus muertos. Las vacunas en investigación se refieren fundamentalmente a:

- Vacunas de subunidades. Los estudios han insistido en las dos glicoproteínas de membrana, F y G, y muy especialmente en la F.
- Vacuna viva atenuada.
- Vacuna recombinante.

Ponencia

Vacuna frente a la varicela: perspectivas

T. Hernández-Sampelayo Matos

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Introducción

La varicela es una enfermedad exantemática, generalizada, que habitualmente se padece en la infancia, debida a la primoinfección por el virus varicela-zoster (VVZ). Éste es un virus DNA de la familia *Herpesviridae*, que después de la primoinfección puede quedar acantonado en los ganglios dorsales y reactivarse meses o años después, dando lugar a una infección localizada y con distribución metamérica, conocida como herpes zoster.

El VVZ es de distribución universal, su único reservorio es el hombre y tiene una alta contagiosidad (superior al 95%), lo que hace que prácticamente todos los individuos susceptibles lleguen a infectarse al estar en contacto con el virus. Es, por tanto, una infección que toda la población padecerá en algún momento de su vida.

Actualmente está disponible en nuestro país una vacuna contra la varicela (*Varilrix*, GSK), de eficacia y seguridad demostradas, con indicaciones precisas que los profesionales sanitarios deben conocer, para poder informar a sus pacientes y ofertarla en los casos en que esté indicada.

Epidemiología

La varicela es una enfermedad prevalente en nuestro medio. El virus que la produce es de alta contagiosidad y capacidad de transmisión. Dado que toda la población es susceptible de infectarse, el número de nuevos infectados cada año es equivalente a la cohorte de recién nacidos. Se registran entre 200.000 y 250.000 nuevos casos de varicela cada año (tasas de 455-585 casos por cada 100.000 habitantes). La mayoría de los casos se producen en la infancia, antes de los 6 años, pero hay hasta un 10% de adultos jóvenes y adolescentes susceptibles.

Aunque existe la falsa creencia de que la varicela es una enfermedad exantemática benigna de la infancia, no siempre ocurre así. Por un lado es una enfermedad que, en niños previamente sanos, sin factores de riesgo asociados, produce morbilidad, complicaciones diversas (sobreinfecciones cutáneas, neumonía viral, complicaciones del SNC, etc.) e incluso mortalidad.

En pacientes en edades extremas de la vida (recién nacidos, niños menores de un año y ancianos) las complicaciones, fundamentalmente respiratorias, son más graves y frecuentes, siendo causa de ingresos hospitalarios frecuentes.

Cada vez es más frecuente encontrarnos entre la población pacientes inmunodeprimidos que padecen una enfermedad congénita o adquirida que condiciona su respuesta inmunitaria frente a las infecciones, y tienen un riesgo elevado de desarrollar graves complicaciones cuando se infectan por el VVZ. Generalmente desarrollan varicelas complicadas asociadas con elevada morbimortalidad.

Además de lo anteriormente reseñado, no hay que olvidar otras situaciones fisiológicas (gestación) o patológicas transitorias (eccema cutáneo, dermatitis atópica en brote agudo, pacientes en tratamiento crónico con esteroides o salicilatos, etc.) en las cuales la infección por VVZ suele verse agravada.

También nos encontramos ante colectivos de profesionales (sanitarios, personal de colegios y guarderías) con riesgo de desarrollar varicela, si son adultos susceptibles, al verse expuestos a niños infectados.

Características de la vacuna

La vacuna disponible actualmente en España es *Varilrix*. Es una vacuna de virus vivos atenuados obtenida por propagación en células diploides humanas MRC5, derivada de la cepa original OKA con que Takahashi y cols. desarrollaron en Japón (1974) la primera vacuna contra la varicela, que fue autorizada en 1986 para la inmunización de niños inmunodeprimidos.

La vacuna es estable a temperaturas de +2 a +8 °C, y su administración es subcutánea.

Es una vacuna inmunógena, con una tasa de seroprotección en los niños vacunados tras una dosis de vacuna superior al 95%. En adolescentes (mayores de 13 años), adultos y pacientes inmunodeprimidos se recomiendan dos dosis de vacuna. La efectividad de la vacuna contra la varicela es del 75% al 95% para cualquier forma de infección y del 99% al 100% para las formas graves de la enfermedad. Los datos disponibles de Japón, donde la vacuna viene utilizándose desde los años 1980, han demostrado que la inmunidad conferida por la vacuna persiste hasta 20 años. Datos de Estados Unidos, donde la vacuna fue de incorporación más reciente, confirman la eficacia de la vacuna durante al menos 10 años.

En Estados Unidos, entre 1995 y 1998 se han administrado 9,7 millones de dosis de vacunas, registrándose una incidencia de efectos secundarios de 67/100.000 dosis, la mayoría leves y transitorios. Estos datos avalan la seguridad de la vacuna. No se han descrito casos de varicela congénita en mujeres embarazadas que accidentalmente fueron vacunadas. El riesgo de desarrollar herpes zoster entre los vacunados es menor (2,6/100.000) que en los individuos no vacunados (68/100.000).

El coste económico que supone la introducción de una nueva vacuna es un importante aspecto a considerar. Son ya muchos los estudios de coste-beneficio realizados con la vacuna contra la varicela en otros países, en los que se demuestra que teniendo en cuenta tanto los costes directos que causa la enfermedad como los indirectos (días laborales perdidos por los padres, pérdida escolar de los niños, pago de cuidadores, etc.), la vacunación universal supone un ahorro de cinco veces la cantidad invertida. También los estudios de coste-beneficio realizados en España demuestran una relación favorable a la vacuna.

Indicaciones de la vacuna

La vacuna disponible en España fue autorizada en 1999 para uso hospitalario y con indicaciones muy restrictivas. Recientemente ha pasado a ser de diagnóstico hospitalario y se han ampliado sus indicaciones, incluyendo a los sujetos sanos susceptibles mayores de 13 años (ver tabla). Sus características permiten integrarla en los calendarios de vacunación actualmente vigentes.

Indicaciones de la vacuna contra la varicela *Varilrix**

- 1) Inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos (≥ 13 años) susceptibles (seronegativos).
- 2) Profilaxis postexposición en pacientes con historia negativa de varicela.
- 3) Inmunización activa de pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos próximos. Se recomienda especialmente en:
 - Pacientes con leucemia aguda (seronegativos).
 - Pacientes en tratamiento inmunosupresor.
 - Pacientes en programa de trasplante de órgano sólido.
 - Pacientes con enfermedades crónicas que puedan predisponer a varicela grave (enfermedad pulmonar crónica, cardiovascular, cutánea diseminada, mucoviscidosis, niños en tratamiento crónico con salicilatos).
 - Contactos próximos sanos de pacientes inmunodeprimidos.

* Según ficha técnica revisada en noviembre de 2002.

Ponencia

Novedades en vacunas combinadas

M.C. Sáenz González

Departamento de Medicina Preventiva, Hospital Universitario, Salamanca

Se conoce como combinación de vacunas a una preparación o mezcla física de dos o más inmunógenos vacunales, con el fin de prevenir varias enfermedades (vacunas múltiples) o prevenir una sola enfermedad causada por diferentes serotipos o serogrupos. Este concepto difiere de la administración simultánea, por el que dos o más vacunas se administran en el mismo momento por vías diferentes, ya que necesitan estar separadas físicamente.

Para poder obtener la combinación vacunal se necesita que el producto sea seguro, efectivo y compatible, para lo cual es necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados, controlados y ciegos antes de su comercialización.

Las vacunas combinadas muestran grandes ventajas, como reducir el número de pinchazos por visita médica, lo cual mejora la aceptación del calendario vacunal y la cobertura de la inmunización. A esto tendríamos que añadir que se abaratan los costes, se mejora la logística de los programas vacunales, se facilita la incorporación de nuevas vacunas a los calendarios vacunales y se facilita la homogeneización de calendarios entre comunidades o países.

El desarrollo, la evaluación y la comercialización de una vacuna combinada es un proceso muy complejo, de gran interés para la salud pública, pero requiere la cooperación e interacción de todos los sectores implicados en el mundo de las vacunaciones comunitarias (industria farmacéutica, universidades, instituciones de salud pública, sociedades científicas, comunidades, gobiernos, etc.).

Un requisito que clásicamente se exigía a las vacunas era el de la inmunogenicidad, que no siempre suponía la inducción de una respuesta protectora, y por ello hoy día se prefiere hablar de protección vacunal, que se define como una respuesta inmunespecífica de la vacuna que está directamente correlacionada con la protección de la enfermedad. La FDA establece que las vacunas pueden combinar dos o más componentes seguros y efectivos cuando la combinación activa de los ingredientes no disminuye la pureza, potencia, seguridad ni efectividad de ninguno de los componentes por separado.

Los calendarios vacunales de las diferentes Comunidades Autónomas incluyen siete vacunas distintas en los seis primeros meses de la vida: difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B y meningococo C. Si no dispusiéramos de vacunas combinadas sería necesario administrar cinco inyecciones diferentes en la misma visita.

En el año 2001 se comercializaron en España dos vacunas hexavalentes que están compuestas de los siguientes antígenos: los toxoides diftérico y tetánico, dos o tres antígenos de *Bordetella pertussis* purificados (toxoides y hemaglutinina filamentosa o toxoide, hemaglutinina y pertactina), además de los tres tipos distintos de poliovirus inactivados (tipo 1, cepa Mahoney; tipo 2, cepa MEF-1; tipo 3, cepa Saukett), el antígeno de superficie de la hepatitis B recombinante y el polisacárido capsular PRP purificado *H. influenzae* tipo b, unido mediante enlace covalente a toxoide tetánico.

Estas vacunas hexavalentes, además de ofrecer la ventaja de proteger frente a seis enfermedades con un solo pinchazo, incorporan el componente acelular de la tos ferina (que resulta menos reactógeno que el componente de la vacuna entera) y la vacuna de poliovirus inactivados, y así se evita el riesgo de poliomielitis paralítica asociado a la vacuna de la polio oral (tipo Sabin), que es una vacuna viva atenuada.

De la experiencia existente hasta este momento con las vacunas hexavalentes, se ha comprobado que la respuesta vacunal es buena, tanto en lo que respecta a la seguridad de la vacuna como a su eficacia. En algunos trabajos se resalta que la respuesta inmunitaria de anticuerpos frente a la Hib es menor que cuando se administra la vacuna de forma separada, pero el título de anticuerpos que alcanza la vacunación resulta superior al umbral establecido como protector. Para el resto de los antígenos vacunales que componen la vacuna hexavalente no se ha advertido diferencia en los títulos de anticuerpos vacunales al compararlos con la respuesta obtenida con la administración separada. Por tanto, los estudios realizados para valorar la seguridad y eficacia de esta vacuna hexavalente han mostrado que es una combinación segura y con una buena respuesta protectora.

En España se encuentran disponibles otras muchas combinaciones vacunales: DTP, DT, Td, dTpa, DTP-HB, DTP-HB-Hib, DTP-Hib, DTPa, DTPa-Hib, DTPa-HB, DTPa-Hib-VPI, DTPa-HB-Hib-VPI, HA-HB, triple vírica (SRP), etc., y muchas más están en fase de investigación a medio plazo.

Bibliografía

- Pichichero, M.E., Latiolais, T., Bernstein, D.I., Hosbach, P., Christian, E., Vidor, E., Meschievitz, C., Daum, R.S. *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: 863-870.
- Eskola, J., Ward, J., Dagan, R., Goldblatt, D., Zepp, F., Siegrist, C.A. *Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis*. *Lancet* 1999; 354: 2063-2068.
- Guidance for industry: Content and format of chemistry, manufacturing and controls information and establishment description information for a vaccine or related product. US Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Rockville, MD 1999.
- Rennels, M.B., Englund, J.A., Bernstein, D.I., Losonsky, G.A., Anderson, E.L., Pichichero, M.E., Muñoz, F.M., Wolff, M.C. *Diminution of the anti-polyribosylribitol phosphate response to a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b vaccine by concurrent inactivated poliovirus vaccination*. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 417-423.
- Final Report 217744/007 (DTaP-HBV-IPV-007). Risenxart, Belgium, SmithKline Beecham Biologicals, April 14, 1997.