

## Editorial

# Estado actual de las vacunas combinadas

F.A. Moraga Llop

*Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona*

*“Vacunas combinadas:  
los niños y los padres nos lo agradecerán”*

La introducción de los programas de vacunaciones sistemáticas ha producido una disminución espectacular de la incidencia de las enfermedades prevenibles por vacunas, y su impacto en la salud se basa fundamentalmente en la obtención y el mantenimiento de coberturas vacunales elevadas.

Uno de los progresos alcanzados por la vacunología en el último decenio ha sido la comercialización de nuevas vacunas, entre las que destacan, por su número y utilidad, las combinadas. Desde 1993 se han comercializado en España 18 vacunas, 14 de ellas combinadas y 4 monovalentes (hepatitis A, *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada, varicela y meningocócica C conjugada). Diez de estas nuevas vacunas combinadas protegen frente a diferentes microorganismos (dT, DTPe-HB, antihepatitis A+B, DTPe-Hib, DTPa, DTPa-Hib, DTPa-HB, DTPa-VPI-Hib, DTPa-VPI-HB-Hib y dTpa) y cuatro son vacunas combinadas para un solo microorganismo (antimeningocócica AC no conjugada, antineumocócica no conjugada 23-valente y conjugada 7-valente, y antigripal trivalente adyuvada).

La disponibilidad de un mayor número de vacunas combinadas, que protegen hasta frente a seis enfermedades (como la vacuna combinada hexavalente de difteria, tétanos,

tos ferina, poliomielitis, hepatitis B y enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b, comercializada en 2000), permite disminuir el número de inyecciones, con lo que su aceptación es mayor, se facilita el cumplimiento, se consigue alcanzar y mantener coberturas vacunales altas y se favorece la armonización de los calendarios de vacunaciones sistemáticas, en un país como España que tiene calendarios en las 17 Comunidades Autónomas y en las dos Ciudades Autónomas.

### CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS VACUNAS COMBINADAS

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 “vacuna combinada” también se aplica a la que contiene antígenos de dos o más serogrupos o serotipos de un microorganismo. Las vacunas 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 vacunas combinadas deben cumplir los mismos estándares de seguridad y eficacia que las vacunas que contienen cuando éstas se administran por se-

parado pero de forma simultánea (coadministración de vacunas).

Las vacunas combinadas se pueden obtener durante el proceso de fabricación y se presentan entonces como una suspensión inyectable, o se pueden elaborar antes de su administración (por ejemplo, una especialidad farmacéutica que contiene una vacuna en forma de polvo liofilizado Hib se reconstituye con una suspensión inyectable en la que se incluyen otras vacunas como la DTPa; o la combinación que se realiza mediante una jeringa de doble cámara, que tiene diferentes componentes vacunales en cada una). Otra forma de preparar una vacuna combinada es mediante la mezcla de dos especialidades farmacéuticas en la misma jeringa antes de su administración, pero sólo cuando la combinación está autorizada en la ficha técnica de los dos preparados.

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 mayor aceptación, 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 da lugar a 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 almacenamiento.

La menor inmunogenicidad del componente Hib cuando se combina con la vacuna DTPa, expresada en medias geométricas del título de anticuerpos anti-PRP inferiores a las que se obtienen con la administración de las dos vacunas por separado (aunque muy superiores a la concentración que se considera protectora), es una de las interacciones inmunitarias más constantes y aparentemente relevantes en las combinaciones que contienen estos antígenos. Sin embargo, la memoria inmunitaria que generan las vacunas conjugadas (como la Hib) y la inmunidad mucosal, con la consiguiente disminución del estado de portador nasofaríngeo y la inducción de inmunidad colectiva o de grupo, indican que la eficacia clínica de las vacunas combinadas que

contienen DTPa-Hib es elevada y que la interferencia antigénica no tiene repercusión clínica (7, 8).

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 sus formas con vacuna *pertussis* de célula entera o de pared completa (DTPe) o con componente acelular (DTPa), se han desarrollado dos grandes grupos de vacunas combinadas. En la actualidad se dispone de vacunas combinadas con DTPa, que han sustituido a las derivadas de la DTPe por la menor reactogenicidad de la vacunas acelulares, y que se clasifican según el número de los componentes que contienen:

- Tetravalentes: DTPa-Hib, DTPa-HB y DTPa-VPI, esta última no comercializada en España.
- Pentavalentes: DTPa-VPI-Hib, DTPa-VPI-HB, DTPa-HB-Hib. Sólo la primera está disponible en España.
- Hexavalente: DTPa-VPI-HB-Hib.
- Un subgrupo de vacunas combinadas que tienen como base la triple bacteriana es el de la vacuna dTpa. Ésta posee una menor carga de toxoides diftérico y tetánico, y de componentes antigénicos de *Bordetella pertussis*, y está indicada para el adolescente y el adulto. Esta vacuna debe sustituir a la vacuna dT (toxoides diftérico tipo adulto y tetánico) en las revacunaciones a partir de los 7 años de edad, aunque se ha comprobado su inmunogenicidad y eficacia desde los 4 años (9). Existe una vacuna combinada dTpa-VPI comercializada en algunos países.

Además, existe otro grupo de vacunas combinadas en cuya composición no forma parte la vacuna DTP: antihepatitis A+B, triple vírica, antimeningocócicas (AC, BC, ACW<sub>135</sub>, ACW<sub>135</sub>Y), antineumocócicas (23-valente y heptavalente) y antihepatitis A con fiebre tifoidea, esta última de gran interés en las vacunaciones del viajero, pero no está comercializada en España.

## CALENDARIOS DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS Y VACUNAS COMBINADAS

Cuando se determina qué componentes deben formar parte de una vacuna combinada hay que considerar varios factores, como son la situación epidemiológica y el calendario vacunal del área geográfica de aplicación, la disponibilidad y la compatibilidad de los antígenos para las enfer-

medades contra las que se quiere vacunar, y la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de la vacuna. En el diseño epidemiológico de la vacuna combinada hexavalente se ha considerado que contiene seis (D, T, Pa, VPI, HB, Hib) de los siete antígenos (los seis anteriores y el meningococo del serogrupo C) incluidos en el calendario de inmunizaciones sistemáticas de la mayoría de los países europeos en el primer año 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 y que todavía no estaba incluido en el calendario de 2003 (10). Las 17 Comunidades Autónomas y las dos Ciudades Autónomas han incorporado este cambio.

En España se ha pasado, en los últimos cien años, de la "obligatoriedad" en 1903 de una sola vacuna, la antivariólica, a la "recomendación" en 2004 de doce inmunizaciones, según el calendario propuesto por la Asociación Española de Pediatría (11). Este número se eleva a 13 vacunas, por la inclusión de la vacuna de la hepatitis A, en Ceuta, Melilla en el segundo año de vida y en Cataluña en forma de vacuna combinada hepatitis A+B en la preadolescencia. Los 32 o 34 (si se incluye la vacuna de la hepatitis A) pinchazos teóricos necesarios durante los primeros 24 meses, si no se utilizaran vacunas combinadas, para administrar estas 12 o 13 inmunizaciones, se pueden reducir a 13 pinchazos (16 en Ceuta y Melilla, donde se administra la primera dosis de vacuna de hepatitis B al nacer y las dos dosis de hepatitis A en el segundo año de vida) con la utilización únicamente de tres vacunas combinadas, la hexavalente (DTPa-VPI-HB-Hib), una pentavalente (DTPa-VPI-Hib) y la triple vírica (12).

A pesar de este aumento del número de vacunas sistemáticas administradas a los niños, la cantidad de componentes antigénicos, es decir, polisacáridos y proteínas inmunógenas, que reciben ha disminuido al obtenerse vacunas cada vez más purificadas. Se ha pasado de una carga de 200, cuando sólo se administraba la antivariólica, a 126 con las 12 vacunas del calendario para 2004 de la Asociación Española de Pediatría, o a 130 si se incluye la vacuna de la hepatitis A. El momento de mayor carga antigénica del calendario, equivalente a 3217, se alcanzó en los años 1960 y coincidió con la introducción de la vacuna DTP de célula entera o de pared completa de *B. pertussis*. Esta cifra descendió a 44 en la década de 1990, al sustituirse la vacuna con todo el microorganismo por sólo tres componentes antigénicos que contiene la acelular disponible en España (toxina pertúsica, hemaglutinina filamentosa y pertactina) (12). El sistema inmunitario del niño no se "sobrecarga" como creen algunos padres y profesionales sanitarios; además, no

hay pruebas de que la adición de más antígenos a una vacuna combinada incrementa la carga del sistema inmunitario.

Las vacunas combinadas siguen en constante investigación y progreso. Para los calendarios del futuro es probable que se pueda disponer, a partir de 2006-2007, de la vacuna tetravírica (la triple vírica combinada con la de la varicela), de la vacuna antigripal trivalente intranasal y de una conjugada antineumocócica con mayor espectro de serotipos, una nonavalente, y probablemente, antes de 2010, de la vacuna frente a varios tipos de papilomavirus humano.

La vacuna tetravírica facilitará la introducción de la vacuna de la varicela en el segundo año de vida y también la administración de una segunda dosis, posología que se debate actualmente. Una nueva vía de administración no inyectable de la vacuna antigripal, la intranasal, hará más factible la incorporación de esta vacuna en el calendario pediátrico, al menos en el grupo de niños de 6 a 23 meses de edad, que tienen un mayor riesgo de hospitalizaciones en relación con la gripe, como ocurrirá en Estados Unidos a partir del próximo otoño (recomendación de abril de 2004) (13), aunque todavía con la vacuna clásica parenteral, debido a que la intranasal, por el momento, sólo está autorizada entre los 5 y 49 años de edad (14). La vacuna frente al papilomavirus humano será con toda seguridad una vacuna de gran trascendencia desde la adolescencia, para la prevención del cáncer de cérvix, aunque se están investigando también vacunas terapéuticas frente a las infecciones por papilomavirus.

---

**Correspondencia:** Fernando A. Moraga Llop. E-mail: fmoraga@acmcb.es

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yeh, S.H., Ward, J.I. *Strategies for development of combination vaccines*. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: S5-S9.
2. Decker, M.D. *Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice*. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: S10-S18.
3. Glodé, M.P. *Combination vaccines: Practical considerations for public health and private practice*. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: S19-S22.
4. Rennels, M.B. *Combination vaccines*. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 255-257.
5. Decker, M.D., Edwards, K.M. *Combination vaccines: Problems and promise*. *J Pediatr* 2000; 137: 291-295.
6. Zimmerman, R.K. *New generation combination vaccines*. *Vaccines: Children & Practice* 2000; 3: 34-36.
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: 341-345.

8. Zepp, F., Schmitt, H.J., Kautliold, A. y cols. *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. Moraga Llop, F.A., Campins Martí, M. *Estado actual de la inmunización frente a la tos ferina. ¿Una nueva vacuna para el adolescente y el adulto?* En: Campins Martí, M., Moraga Llop, F.A. (Eds.). Vacunas 2000. Prous Science, Barcelona 2000; 143-161.
10. Subdirección General de Promoción de Salud y Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad y Consumo. *Calendario de vacunación infantil aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, año 2004.* Bol Epidemiol Sem 2003; 11: 301-303.
11. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. *Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones 2004.* An Pediatr (Barc) 2004; 60: 468-472.
12. Moraga Llop, F.A. *Compliance with vaccination schedules: How many shots are too many?* Vaccines: Children & Practice 2002; 5: 43-45.
13. CDC. *Recommended childhood and adolescent immunization schedule—United States, July-December 2004.* MMWR 2004; 53: Q1-Q3.
14. CDC. *Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR 2003; 52 (No. RR-13): 1-8.