

J. de Arístegui

*An Esp Pediatr* 1997;46:215-220.

Las vacunaciones infantiles constituyen un tema de máxima actualidad para los pediatras españoles, siendo excepcional el hecho de que no se incluya algún aspecto relacionado con las mismas en los Congresos y Reuniones científicas de los últimos años en nuestro país. Este resurgimiento del interés por la vacunación viene motivado fundamentalmente por la aparición en los últimos años de nuevas vacunas pediátricas y por el creciente dinamismo que caracteriza hoy en día a los esquemas vacunales que se aplican en la comunidad, lo cual contrasta con el inmovilismo vacunal que los pediatras hemos vivido en los años precedentes.

En España los cambios más importantes de los últimos años incluyen la inmunización universal contra la hepatitis B, la reciente comercialización de las vacunas contra el *Haemophilus influenzae* b y de la vacuna de tipo adulto contra la difteria asociada a la vacuna tetánica (Td), así como la modificación de los calendarios vacunales en prácticamente la totalidad de las Comunidades Autónomas (CC.AA.). Consciente de la importancia del tema y de los cambios actuales y venideros, la Asociación Española de Pediatría (AEP) constituyó en 1994 un Comité Asesor de Vacunaciones entre cuyas actividades destacan el Calendario Vacunal de la AEP de 1995<sup>(1)</sup> y la creación del *Manual de Vacunas en Pediatría*<sup>(2)</sup> como libro de consulta y asesoramiento para todos los pediatras españoles. Tantas innovaciones y modificaciones conllevan cierto grado de problemática, en ocasiones de controversia, por lo que es conveniente considerar algunos de los aspectos considerados como más relevantes en nuestro entorno.

### Cobertura vacunal en España

En términos generales la cobertura vacunal en España puede considerarse satisfactoria, ya que se alcanzan cifras superiores al 90% de niños vacunados en la mayoría de las CC.AA. (12 comunidades). Según datos de la Subdirección General de Epidemiología<sup>(3)</sup>, en 1995 la cobertura nacional alcanzada por el sector público para cada una de las vacunas incluidas en el calendario de vacunaciones fue la siguiente: polio 90,7%, DTP 90,2% y triple vírica 89,7% de cobertura. Estas cifras pueden considerarse como razonablemente satisfactorias, sobre todo si se tiene en cuenta que no se incluyen las vacunas adquiridas y administradas a través del sector sanitario privado que, al me-

## Problemática actual de las vacunaciones infantiles

nos en algunas comunidades, tiene una importancia considerable, estimándose que las vacunaciones practicadas por dicho sector podrían incrementar estos porcentajes entre 5 y 8 puntos. Se trata, por tanto, de una buena cobertura vacunal y que en los próximos años debería incrementarse en la medida de lo posible.

### Calendarios vacunales en España

A partir de la década de 1980 y como consecuencia de la descentralización sanitaria y de las transferencias a las CC.AA. se van produciendo sucesivas modificaciones en el calendario vacunal original del Ministerio de Sanidad, que pasa progresivamente de ser un calendario vacunal unificado a nivel del territorio español a la existencia de diferentes calendarios vacunales de aplicación autonómica. Como consecuencia de estos hechos asistimos en nuestros días a la existencia de diferentes calendarios vacunales cuyas diferencias entre unos y otros son en general pequeñas y poco importantes, pero que no se justifican desde el punto de vista sanitario, ni epidemiológico, social y/o económico. Por tanto, aunque cada CC.AA. tiene la potestad de diseñar y aplicar su propio calendario vacunal, sería deseable la unificación de criterios con el fin de conseguir un calendario vacunal lo más unificado posible para todo el territorio nacional. Con este fin, en enero de 1995 la AEP propuso un calendario vacunal como referente nacional para todos los niños españoles (Tabla I). A lo largo de 1996 la práctica totalidad de las CC.AA. han introducido modificaciones en sus calendarios vacunales observándose una tendencia a confluir en un calendario vacunal de características similares al propuesto por la AEP.

### Tendencia actual de los calendarios vacunales en los países industrializados

Existen en el seno de la Unión Europea importantes diferencias en las estrategias y en los programas de vacunación infantil<sup>(4)</sup>, los cuales son frecuentemente modificados en función de los cambios epidemiológicos y de la aparición de nuevas vacunas en el mercado. Además, debe tenerse en cuenta que las políticas vacunales pueden variar de una región a otra dentro de un mismo país, tal y como ocurre en España. Diversas asociaciones médicas y organizaciones sanitarias europeas (OMS-Europa, European Forum on Immunization -EFI-, etc.), están intentando armonizar los métodos de vigilancia epidemiológica, así como los calendarios vacunales con el objetivo final de conseguir un esquema vacunal unificado para la Unión Europea. En

Coordinador del Comité Asesor de Vacunaciones de la A.E.P.  
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Pediatría.  
Hospital de Basurto. 48013 Bilbao

Tabla I Calendario de vacunación infantil. Asociación Española de Pediatría, Enero 1995

0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses	15-18 meses	6 años	11-12 años	14-16 años
VHB <sup>(1)</sup>	VHB <sup>(2)</sup>		VHB				VHB (0-1-6)	
	DTP	DTP	DTP		DTP	DTP		Td <sup>(5)</sup>
				Triple vírica <sup>(4)</sup>			Triple vírica	
	Polio oral	Polio oral	Polio oral		Polio oral	Polio oral		
	Hib <sup>(3)</sup>	Hib	Hib		Hib			

<sup>(1)</sup> Dosis al nacimiento. <sup>(2)</sup> Puede ponerse entre 1-2 meses. <sup>(3)</sup> Recomendación universal según situación epidemiológica y/o introducción de vacunas combinadas. <sup>(4)</sup> Si la situación epidemiológica aconseja la vacunación antes de los 12 meses es necesario revacunar a los 15. <sup>(5)</sup> Revacunar cada 10 años. VHB: vacuna de hepatitis B; DTP: difteria, tétanos y tos ferina; Hib: *Haemophilus influenzae* B; Triple vírica: sarampión, parotiditis, rubéola; Td: Toxoide tetánico, difteria tipo adulto.

marzo de 1996 el EFI realizó una propuesta vacunal de mínimos para Europa incluyendo un calendario vacunal unificado.

Durante muchos años el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dependiente de los Centers for Disease Control (CDC) y el Committee on Infectious Diseases de la American Academy of Pediatrics (AAP), los dos grupos de expertos que desarrollan en EE.UU. recomendaciones para el empleo de las vacunas en el sector público (ACIP) y privado (AAP), han trabajado conjuntamente con el fin de desarrollar calendarios similares para la vacunación sistemática de los niños. Sin embargo, existían algunas diferencias entre ambos calendarios y era posible que las mismas aumentaran a medida que se incorporaban nuevas vacunas en el mercado. Con el fin de unificar el calendario y desarrollar recomendaciones claras y precisas tanto a los médicos como a los padres, en 1994 se iniciaron una serie de reuniones que condujeron al desarrollo de un calendario unificado de inmunización infantil aprobado por la ACIP, la AAP y la American Academy of Family Physicians (AAFP), que ha sido recientemente publicado en enero de 1997<sup>(5)</sup> y el cual será revisado semestralmente.

Tanto el calendario vacunal en España propuesto por la Asociación Española de Pediatría en enero de 1995, como la propuesta de mínimos para Europa realizada por el EFI en marzo de 1996, como el calendario vacunal americano recomendado por la ACIP-AAP en enero de 1997, recomiendan en los 6 primeros meses de la vida la administración de 6 antígenos diferentes: difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* b y poliomielitis. Resulta por consiguiente obvio que la tendencia vacunal en países occidentales es la de inmunizar universalmente y de forma precoz a los niños contra estas seis enfermedades mencionadas y que además desde un punto de vista operativo la inmunización conviene establecerla mediante la utilización de vacunas combinadas.

### Vacunas incluidas en el calendario vacunal

Algunas de las vacunaciones establecidas en los calendarios vacunales de España merecen comentarios particularizados.

### Vacunación antidiftérica

Desde 1987 no existen casos de difteria declarados en España y aunque la situación actual puede considerarse satisfactoria por lo que respecta a la población infantil, existe una fundamentada preocupación respecto a la población adulta debido a la desprotección inmunitaria existente en la mayoría de esta población. Estudios de seroprevalencia llevados a cabo en población adulta española muestran que menos de un 30% de los adultos presentan anticuerpos protectores contra la difteria<sup>(6)</sup>. Por otra parte, la grave situación epidémica que ha atravesado la Europea del Este y la detección de casos importados de difteria en diversos países europeos, hace aconsejable acogerse a las recomendaciones contenidas en el Plan de Acción de la OMS para el control de la difteria en la Región Europea<sup>(7)</sup> y consistentes en extremar el control epidemiológico, incluir la revacunación contra la difteria a los 6 años de edad y prolongar la inmunidad durante la vida adulta mediante vacunaciones de refuerzo. En España, desde el punto de vista práctico debería de administrarse en todas las CC.AA. una 5ª dosis de vacuna antidiftérica de refuerzo a los 6 años (en el momento actual se administra en 12 Comunidades) y una nueva dosis de refuerzo a los 14 años, como una más del calendario de inmunizaciones, en forma de vacuna combinada de tétanos-difteria tipo adulto (Td).

### Vacunación antitetánica

En 1995 se declararon en España 38 casos de tétanos, ninguno de ellos en edad pediátrica y en 7 CC.AA. no se notificó ningún caso<sup>(8)</sup>. Al igual que lo que se constata para la difteria, el nivel de desprotección de la población adulta española frente al tétanos es considerablemente elevado, lo que indica una inadecuada política de revacunaciones<sup>(9-10)</sup>. La pauta inmunizante básica incluye 4 dosis de vacuna. Administrar una 5ª dosis de refuerzo a los 6 años en forma de vacuna DT es eficaz y aconsejable con el fin de mantener una inmunidad más permanente y duradera. Por los mismos motivos debe administrarse una dosis de refuerzo a los 14 años en forma de vacuna Td.

### **Vacunación antipertusis**

En la década de 1940 se introduce masivamente la vacunación antipertusis con vacuna de células completas (Pw), lo que se tradujo en una rápida reducción de la incidencia de tos ferina a nivel mundial. Sin embargo, la tos ferina (pertusis) continúa siendo una enfermedad no controlada epidemiológicamente con una incidencia de casos todavía considerablemente alta a nivel mundial, sobre todo en los países en vías de desarrollo en los que se producen la mayoría de los 60 millones de casos y más del medio millón de muertes anuales. Según datos de la OMS, durante el periodo 1974-1993 la incidencia de casos de tos ferina en las diferentes regiones del mundo permanece elevada y estable sin observarse una tendencia decreciente de la misma. En Europa la incidencia de tos ferina permanece elevada con tasas de 12,2/100.000 habitantes, con una distribución epidémica muy heterogénea según los diferentes países y con un marcado resurgimiento de casos en algunas áreas<sup>(11)</sup>. En España la vacunación contra la tos ferina se inició en 1965 habiéndose conseguido desde entonces hasta el momento actual un acusado descenso de la incidencia que ha ido paralelo al aumento en los porcentajes de la cobertura vacunal de la población infantil. A pesar de ello durante 1995 se han notificado 3.741 casos, lo que representa una tasa de 9,53 por 100.000 habitantes<sup>(8)</sup>. Las causas de la falta de control epidemiológico de la enfermedad se deben básicamente a dos razones: por un lado, a una variable y no óptima cobertura vacunal de la población debido, fundamentalmente, a problemas relacionados con la elevada reactividad de la vacuna DTPw y al temor injustificado de poder ser causa de lesión cerebral permanente, lo que ha conducido a la disminución o interrupción de la vacunación contra la tos ferina en algunos países como Gran Bretaña, Japón y Suecia en los años 70 y posteriormente en Alemania, Suiza e Italia, con la consiguiente reaparición de brotes epidémicos y de fallecimientos por tos ferina; por otro lado, existe la constatación epidemiológica de la existencia de numerosos casos de tos ferina en poblaciones de adultos jóvenes y adolescentes en los que existe una pérdida de la inmunidad protectora, los cuales se configuran hoy día como una de las fuentes más importantes de contagio en las áreas industrializadas y en un eslabón primordial en la cadena de transmisión de la enfermedad<sup>(11)</sup>. La solución a gran parte de estos problemas radica en la utilización de las nuevas vacunas acelulares de tos ferina, para la primovacuna en aquellos países con bajas coberturas vacunales y como dosis de refuerzo posteriores para mantener una inmunidad permanente en edades adultas de la vida<sup>(11-12)</sup>.

En España, para la vacunación contra la tos ferina se administran 4 dosis en 10 CC.AA., las restantes administran solamente 3 dosis. Esta insuficiencia en el número de dosis administradas determina que con el paso del tiempo la población inmunizada en la edad infantil vaya progresivamente perdiendo los anticuerpos protectores, llegándose a la edad de la adolescencia y del adulto mayoritariamente desprotegidos con el consiguiente riesgo de infección y transmisión a contactos pediátricos no inmunizados o deficientemente vacunados.

### **Vacunación Triple vírica**

La situación epidemiológica en España para el sarampión, rubéola y parotiditis no es del todo satisfactoria. En 1995 se declararon 8.845 casos de sarampión, 4.721 casos de rubéola y 10.046 casos de parotiditis<sup>(8)</sup>. Diversas CC.AA. en los últimos años han incluido una segunda dosis de refuerzo de vacuna triple vírica entre la edad de los 11-13 años con el fin de controlar los casos aparecidos fundamentalmente en el periodo escolar. Actualmente 15 CC.AA. incluyen dos dosis de vacuna triple vírica y es previsible una disminución e incluso la eliminación de la transmisión de estos virus si se mantiene y generaliza esta política vacunal.

### **Vacunación contra la hepatitis B**

La vacunación universal de los recién nacidos, más la vacunación en masa de los adolescentes constituye, sin duda, la pauta de elección en la eliminación del VHB en una comunidad. La vacunación en masa de los adolescentes se realizaría temporalmente durante los primeros 11-14 años del programa hasta que alcanzaran esa edad los vacunados en la época neonatal. Los beneficios de esta estrategia vacunal se alcanzan a corto-medio-largo plazo. Todas las CC.AA. vacunan universalmente contra la hepatitis B en la época del adolescente (11-14 años) y en el momento actual 7 CC.AA. vacunan además a recién nacidos, lo que representa el 58% de todos los recién nacidos del país. Para el año en curso otras 3 CC.AA. iniciarán el programa vacunal en los recién nacidos, por lo que se prevé en un futuro próximo la universalización de esta pauta en todo el país.

### **Vacunación contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)**

La AEP recomienda que la vacunación universal contra el Hib se integre en el calendario vacunal de la infancia a partir de los 2 meses de edad<sup>(1)</sup>. Esta recomendación se ve condicionada por un incompleto conocimiento de la epidemiología de la enfermedad en nuestro país. La aplicación práctica de esta recomendación adquiere todo su significado con la próxima aparición de las nuevas vacunas combinadas (DTP-VHB, DTP-Hib), que posibilitarían disminuir el número de pinchazos que tiene que recibir el niño y facilitarían la incorporación de nuevas vacunas al calendario vacunal. La vacunación contra el *H. influenzae* b se administra universalmente en el calendario vacunal del País Vasco desde 1996, en Galicia se ha introducido recientemente en 1997 y se espera que otras comunidades la integren próximamente.

### **Nuevas vacunas de interés pediátrico**

#### **Vacunas acelulares de tos ferina**

En la década de los años 70 y como consecuencia de la elevada reactividad de la vacuna "clásica" de tos ferina de pared completa (Pw) que había ocasionado una pérdida casi total de la cobertura vacunal contra esa enfermedad, se inician en Japón las investigaciones para el desarrollo de nuevas vacunas acelulares de tos ferina (Pa) que fueran menos reactógenas que la vacuna "clásica" de pared completa, iniciándose en 1981 la

Tabla II Estudios de eficacia con vacunas de tosferina

Lugar	Diseño	Patrocinio	Esquema vacunal	Años	Tipo de vacuna	Eficacia (%)
Mainz	Prospectivo. Ciego	SKB	3, 4, 5	1992-94	D T Pa - 3	88
	Estudio de contactos				D T Pw	97
Göteborg	Doble ciego	NICHD	3, 5, 12	1991-95	D T Pa - 1	
	Aleatorizado					
Estocolmo	Doble ciego Aleatorizado	NIAID	2, 4, 6	1992-95	D T Pa - 2	58
					D T Pa - 5	85
					D T Pw	48
Roma	Doble ciego Aleatorizado	NIAID	2, 4, 6	1992-95	D T Pa - 3	84
					D T Parec - 3	84
					D T Pw	48
					D T Pa - 2	81
Munich	Caso control	Pasteur Merieux MSD. Connaught	2, 4, 6	1993-95	D T Pa - 2	97
Senegal	Doble ciego. Aleatorizado Estudio de contactos	Pateur Merieux	2, 4, 6	1990-95	D T Pa - 2	86
					D T Pw	96
Eriangen	Doble ciego. Aleatorizado con DT abierto	Lederle	2, 4, 6	1991-95	D T Pa	81
					D T Pw	90

vacunación masiva con vacunas Pa en los niños japoneses mayores de 2 años. En el momento actual existen al menos 13 vacunas acelulares de tos ferina diferentes compuestas por uno o más de los diversos componentes antigénicos mayores de *Bordetella pertussis*: toxina pertúsica (PT) inactivada químicamente u obtenida genéticamente, la hemaglutinina filamentosa (FHA), la proteína 69-Kd denominada pertactina (PRN), y uno o más tipos de aglutinógenos de las fimbrias bacterianas (AGGs). Este tipo de vacunas acelulares están exentas del resto de componentes antigénicos menores (endotoxina, adenilato ciclasa, citotoxina traqueal, toxina termolábil, etc.), que sí están presentes en la vacuna de células enteras (Pw), lo que condiciona la principal ventaja de las vacunas Pa que es una considerable menor reactogenicidad. El desarrollo de la investigación con las vacunas acelulares se ha establecido, fundamentalmente, mediante la combinación de éstas con los toxoides diftérico y tetánico en forma de vacuna triple combinada DTPa.

La reactogenicidad local (dolor, eritema y tumefacción) y general (fiebre, vómitos e irritabilidad) de la vacuna DTPw está bien establecida, estimándose que en alrededor de un 50% de los vacunados se presentan efectos adversos leves y/o moderados. Los estudios desarrollados con las vacunas DTPa muestran una reactogenicidad considerablemente menor que la producida por la vacuna DTPw. En estudios comparativos, la vacuna DTPa es menos reactógena que la DTPw (entre 3 a 15 veces menos) y otros eventuales efectos adversos como son las convulsiones, llanto persistente, colapso, etc., también se presentan con una incidencia ligeramente inferior cuando se utiliza la vacuna DTPa<sup>(13-14)</sup>.

La inmunogenicidad de las vacunas DTPa ha sido evaluada en numerosos ensayos clínicos con resultados satisfactorios<sup>(15)</sup>, con una respuesta elevada de anticuerpos específicos contra los antígenos de *B. pertussis* administrados y con niveles generalmente superiores a los que se alcanzan con la vacuna DTPw. Sin

embargo, dado que no existen marcadores serológicos bien establecidos que se correlacionen con la protección contra la enfermedad, la eficacia vacunal sólo puede ser establecida mediante los estudios clínicos de eficacia protectora.

Los estudios de eficacia de la vacuna DTPw llevados a cabo en los últimos 40 años muestran unos resultados muy variables y contradictorios con cifras de eficacia que varían desde 0% al 97%<sup>(16)</sup>. Con respecto a la vacunas acelulares de tos ferina (DTPa) los ensayos clínicos publicados muestran niveles de eficacia similares o superiores a los obtenidos con la vacuna DTPw<sup>(17)</sup>. Una cuestión que no está del todo aclarada es la de los componentes que debe contener. Dos estudios comparativos de eficacia clínica, recientemente llevados a cabo en Suecia<sup>(18)</sup> e Italia<sup>(14)</sup> en más de 25.000 niños vacunados aleatoriamente con diferentes vacunas de DTPa o con DTPw, muestran una eficacia muy superior de las vacunas acelulares de tos ferina de tres componentes (PT, FHA y PRN) con un 84% de eficacia, así como de la de 5 componentes (PT, FHA, PRN y AGGs) con un 85% de eficacia, cuando se comparan con la eficacia de la vacuna de células enteras que alcanza una eficacia del 48% (Tabla II).

Como consecuencia de estas evidencias, la vacuna DTPa ha ido progresivamente incorporándose en los programas vacunales de algunos países, bien en forma de primovacunación en los primeros meses de la vida o como dosis de recuerdo (4ª y 5ª dosis) a partir de los 15 meses de edad. En el momento actual Japón, Austria, Alemania, Suiza, Suecia e Italia, entre otros países, utilizan las vacunas acelulares de tos ferina para la vacunación primaria a partir de los 2-3 meses de edad. En EE.UU. y algunos países europeos como Grecia están autorizadas para las dosis de refuerzo (4ª y 5ª dosis). En un futuro próximo la vacunación de refuerzo a adolescentes (14 años) y adultos seleccionados con este tipo de vacunas acelulares puede contribuir al control epidemiológico de la tos ferina en la comunidad. En España, la próxi-

Tabla III Vacunas de tosferina. Aspectos comparativos

<i>Tipos de vacuna</i>	<i>Reactogenicidad</i>	<i>Inmunogenicidad</i>	<i>Eficacia</i>	<i>Aceptabilidad</i>	<i>Coste</i>
Vacuna de célula completa de tosferina (Pw)	Elevada	Buena	0-97%	Escasa/moderada	Bajo
Vacuna acelular de tosferina (Pa)	Escasa	Igual/superior	84-95%	Elevada	Elevado

ma comercialización de estas vacunas permitirá a los comités de expertos autonómicos y a la propia Administración sanitaria evaluar sus indicaciones precisas y parece razonable en una primera fase su empleo como 4ª y 5ª dosis con el fin de aumentar las coberturas vacunales, prolongando así la duración de la inmunidad sin aumentar la reactogenicidad en los vacunados.

Como conclusión podemos resumir diciendo que las vacunas acelulares de tosferina son menos reactógenas, igual o más inmunógenas y eficaces que las tradicionales vacunas de pared completa y que la aceptación tanto social como sanitaria es muy superior. El principal inconveniente de las vacunas acelulares estriba en su elevado coste, casi el doble del de las vacunas de pared completa. En la **tabla III** se muestran los aspectos comparativos más destacados entre ambos tipos de vacunas de tosferina.

#### Vacunas combinadas

Se entienden por vacunas combinadas aquellas que contienen dos o más antígenos diferentes en una sola inyección por dosis administrada. Las vacunas combinadas se vienen utilizando de forma habitual en los programas de inmunización desde hace muchos años. La combinación difteria-tétanos (DT) y la difteria-tétanos-pertusis (DTP) se utilizan desde hace más de 30 años. Desde 1956 se combina la vacuna antipoliomielítica trivalente (serotipos I-II-III) tanto en forma de vacuna inactivada (VPI) como atenuada (VPO). La combinación sarampión-rubéola y la vacuna triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis) se vienen empleando desde 1971. Desde 1981 se dispone de la vacuna antineumocócica polivalente de 23 antígenos.

Las principales ventajas de las vacunas combinadas son, en primer lugar, que la combinación de múltiples antígenos permite disminuir el número de inyecciones y el número de visitas médicas que precisa el niño con la máxima eficacia operativa, de esta forma se le inmuniza contra múltiples enfermedades en una sola vez, lo que permite, además, mejorar las coberturas vacunales. Por otra parte, la combinación de antígenos permite simplificar los programas de vacunación y facilitaría la «armonización» de los calendarios vacunales en zonas geográficas con características epidemiológicas similares, como es el caso de España. Finalmente, otra ventaja importante es que permitirían una reducción de los costos de los programas de vacunación al disminuir el material de inyección, el número de consultas médicas, el gasto de conservación (cadena de frío) y el almacenamiento del material. Sin embargo, existen algunos problemas que dificultan el desarrollo de las futuras vacunas combinadas. Cada

nuevo antígeno por separado y aquellos asociados en la vacuna combinada deben ser considerados como nuevas vacunas y superar las fases de investigación y desarrollo comprobando su eficacia, seguridad y estabilidad, lo que exige tiempo y grandes inversiones económicas. La combinación de nuevos antígenos con vacunas preexistentes debe permitir que la mezcla sea estable desde el punto de vista físico, químico y biológico y que no puedan precipitar o aglutinarse al ser mezclados. Además, no debe existir interferencia inmunológica y la eficacia de las nuevas vacunas combinadas, así como la seguridad y la tolerancia, deben ser iguales o superiores a las obtenidas con cada uno de los antígenos administrados por separado. Existen, por otra parte, problemas derivados de los conservantes, estabilizantes, tampones y adyuvantes que se utilizan en la combinación final de las vacunas. Además, hay que considerar los problemas derivados del volumen total a inyectar, el cual no debería sobrepasar idealmente la cantidad total de 0,5-1 mL.

En el momento actual la investigación vacunal a corto y medio plazo esta centrada en el desarrollo de nuevas vacunas combinadas<sup>(19-22)</sup>. La existencia de nuevas vacunas aprobadas para su uso en los últimos años en diversos países, como son la vacuna contra la hepatitis B (VHB), las vacunas conjugadas de *H. influenzae b* (Hib) y la vacuna acelular de pertusis (Pa), ha permitido el desarrollo de *nuevas vacunas combinadas* que incluyen 4 o más antígenos, utilizando como vacuna base la DTPw (DTPw-VHB, DTPw-Hib, DTPw-VHB-Hib, DTPw-Hib-PVI) o la vacuna acelular de pertusis (DTPa, DTPa-Hib, DTPa-VHB, DTPa-PVI), algunas de las cuales se utilizan actualmente en diferentes países y otras se encuentran en fase de investigación clínica.

Actualmente está disponible en España una nueva vacuna combinada de 4 antígenos que asocia la DTPw con la hepatitis B (DTPw-VHB). Esta vacuna combinada permite evitar 3 inyecciones al niño, disminuye los costes de administración, evita visitas médicas y facilita la incorporación de nuevas vacunas al calendario vacunal tales como la hepatitis B o el *H. influenzae b* en aquellas comunidades que lo precisen. Los ensayos clínicos publicados muestran una elevada inmunogenicidad de la vacuna y una reactogenicidad similar a la observada cuando se administran las vacunas DTPw y hepatitis B por separado<sup>(23-26)</sup>. Un ensayo clínico realizado en 180 niños españoles a los que se les administró la vacuna combinada DTPw-VHB a los 2, 4 y 6 meses de edad mostró una inmunogenicidad del 100% de los vacunados para la difteria, tétanos y hepatitis B, y del 92% para la tosferina<sup>(23)</sup>.

En resumen, atravesamos en el momento actual en España una situación plena de dinamismo e innovaciones en el mundo de las vacunaciones. La cobertura vacunal de la población infantil española es aceptablemente buena y las tendencias vacunales en los países industrializados están claramente definidas. Las CC.AA. han actualizado los calendarios vacunales con la incorporación de nuevas vacunas y una clara tendencia a la armonización de los mismos. La inminente disponibilidad en nuestro medio de las vacunas acelulares de tos ferina, de nuevas vacunas combinadas como la DTPw-Hib y la recientemente comercializada DTPw-VHB abren atractivas y beneficiosas posibilidades que deberemos conocer y considerar en un futuro próximo con el fin de alcanzar las cotas más altas de bienestar para todos los niños españoles.

## Bibliografía

- 1 Calendario de Vacunaciones España 1995. Asociación Española de Pediatría. *An. Esp. Pediatr.* 1995; **42**: 81
- 2 Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. "Manual de Vacunas en Pediatría" 1º Edic. Egraf S.A. Madrid 1996
- 3 Ministerio de Sanidad y Consumo. "Evolución de la cobertura vacunal en España durante los 4 últimos años (1992 a 1995)". *Bol. Epidemiol. Semanal* 1996; **4**: 53-56.
- 4 Guérin N, Roure C. "Immunization schedules in the countries of the European Union". *Eur. J. Epidemiol.* Sept. 1995. pags. 5-7
- 5 American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. "Recommended childhood immunization schedule". *Pediatrics* 1997; **99**:136-137.
- 6 Dal-Re R, Arístegui J, Gil A, González A. "Inmunidad frente a la difteria en adultos jóvenes en España". *Med. Clin. (Barc.)* 1995; **104**: 676-677
- 7 OMS. The expanded programme on Immunization in the European Region of WHO. Diphtheria. Manual for the management and control of Diphtheria in the European Region. Copenhagen, 1994.
- 8 Ministerio de Sanidad y Consumo. "Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y Sistema de Información Microbiológica (SIM). España. Año 1995". *Bol. Epidemiol. Semanal* 1996; **4**: 1-6
- 9 Cilla G, Sáenz-Domínguez JR, Montes M. "Inmunidad frente al tétanos en adultos mayores de 49 años". *Med. Clin. (Barc.)* 1994; **103**: 571-573
- 10 Vidal J, Taberner L, Plans P. "Prevalencia de anticuerpos antitetánicos en la población adulta de Cataluña". *Med. Clin. (Barc.)* 1991; **99**: 6-8
- 11 Bégué P, Baron S, Grimprel E. "Epidémiologie de la coqueluche en Europe en 1995". *Méd. Mal. Infect.* 1995; **25**: 1263-1267
- 12 Cherry JD. "Acellular pertussis vaccines - A solution to the pertussis problem". *J Infect Dis* 1993; **168**: 21 - 24
- 13 Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, Anderson EL, Deloria MA, Reed GF. "Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions". *Pediatrics* 1995; **96**: 557-566
- 14 Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P. et al. "A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis". *N. Engl. J. Med.* 1996; **334**: 341-348
- 15 Edwards KM, Meade BD, Decker MD, Reed GF, Rennels MB, Steinhoff MC, Anderson EL, Englund JA, Pichichero ME, Deloria MA, Deforest A. "Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response". *Pediatrics* 1995; **96**: 548-557
- 16 Fine PM. "Reflections on the efficacy of pertussis vaccines". *Rew. Infect. Dis.* 1987; **9**: 866-883
- 17 Schmitt HJJ. "Acellular pertussis vaccines: the final countdown". *Eur. J. Pediatr.* 1996; **155**: 74-76
- 18 Gustafsson L, Hallander HO, Olin P et al. "A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine". *N. Engl. J. Med.* 1996; **334**: 349-355
- 19 Ada G. "Combination vaccines: Present practices and future possibilities". *Biologicals* 1994; **22**: 329-331
- 20 Eskola J. "Epidemiological views into possible components of paediatric combined vaccines in 2015". *Biologicals* 1994; **22**: 323-327
- 21 ACIP. "Recommendations for use of *Haemophilus b* conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis and *Haemophilus b* vaccine". *MMWR* 1993; **42**: 1-15
- 22 Centers for Diseases Control. "FDA approval of a *Haemophilus b* conjugate vaccine combined by reconstitution with an acellular pertussis vaccine". *MMWR* 1996; **45**: 993-995
- 23 Arístegui J, Garrote E, Gonzalez A, Arrate JP, Pérez A, and Vandepapeliere P. "Immune response to a combined Hepatitis B, Diphtheria, Tetanus and whole cell Pertussis vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age". *Vaccine* 1997; **15**: 7-9
- 24 Papaevangelou G, Karvelis E, Alexiou D, Kiossoglou K, Roumeliotou A, Safary A, Collard F, Vandepapeliere P. "Evaluation of a combined tetravalent diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis and hepatitis B candidate vaccine administered to healthy infants according to a three-dose vaccination schedule". *Vaccine* 1995; **13**: 175-178
- 25 Usonis V, Bakasenas V, Taylor D, Vandepapeliere P. "Immunogenicity and reactogenicity of a combined DTPw-hepatitis B vaccine in Lithuanian infants". *Eur. J. Pediatr.* 1996; **155**: 189-193
- 26 Vandepapeliere P, Prikazsky V, Díez-Delgado J, Arístegui J, Usonis V, Lecrenier C, Wynen J. "Overall clinical experience in healthy infants of combined diphtheria, tetanus, whole-cell B. pertussis and hepatitis B vaccine in countries with low endemicity of hepatitis B". IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Libro de Abstracts C-305. Abril 1996. Roma. Italia.