

# VACUNAS COMBINADAS: HEXAVALENTES

## Introducción

Con el término de *Vacunas Combinadas* nos referimos a preparaciones en las que dos o más antígenos, pertenecientes a cepas diferentes de microorganismos patógenos que causan la misma enfermedad o a patógenos que causan enfermedades diferentes, se combinan físicamente en una sola preparación. Esto significa que los antígenos se administran de forma simultánea en la misma sede.

Cuando hablamos de *vacunas asociadas* se trata de vacunas físicamente separadas, que se administran en distintas sedes, con distintas jeringas, pero en el mismo acto médico. Por ejemplo cuando expresamos la administración de DTP/VPI nos referimos a la administración de una vacuna tetravalente combinada. Sin embargo DTP + VPI, serían vacunas asociadas de triple y antipolio inactivada, administradas por separado aunque en el mismo momento.

Las vacunas combinadas están cobrando un extraordinario interés, ya que la gran cantidad de vacunas disponibles en la actualidad supone

un mayor número de controles médicos y un gran número de pinchazos con el rechazo que esto supone por parte de los familiares y los niños. Las vacunas combinadas permiten mejorar el cumplimiento de los calendarios vacunales, incrementando de forma significativa las coberturas al disminuir estos inconvenientes. Evidentemente disponer de *vacunas hexavalentes* permite la posibilidad de proteger contra seis enfermedades: cuatro bacterianas y dos víricas, la cual es un hecho inimaginable hace solo pocos años. En la **tabla I** se recogen las principales ventajas de las vacunas hexavalentes.

## ¿Cuál es la composición de las vacunas hexavalentes disponibles en la actualidad?

Las vacunas hexavalentes combinan 6 distintos antígenos o si se quiere 6 distintas vacunas en una: DTPa/Hib/VPI/HB. Es decir la trivalente con Pertussis acelular, la Hib conjugada, la VPI y la Hepatitis B (**tabla II**).

VACUNAS HEXAVALENTE: DTP/a VPI/Hib/HB Principales ventajas
• Permite administrar seis vacunas distintas con una sola inyección.
• Permite administrar la vacuna antipertussis acelular con lo que disminuye significativamente la re-actogenicidad
• Permite administrar VPI, evitando los riesgos de la VPO
• Permite la incorporación de nuevas vacunas monovalentes
• Facilita la administración, mejora la aceptación, incrementa la cobertura, ahorra sufrimientos al niño y a su familia, disminuye el número de visitas, ahorra gastos de administración, de personal y de almacenamiento
• Es una vacuna altamente eficaz y segura
• Facilitará en consenso para llegar a la aplicación de un calendario vacunal único

Tabla I.

VACUNA HEXAVALENTE	}	DTPa	Acelular
		Hib	Conjugada
		VPI	Inactivada
		HB	

Tabla II. Vacuna hexavalente. Composición.

La vacuna hexavalente incorpora la Pertussis acelular (Pa) que es tan inmunógena como la Pertussis completa (Pw), pero mucho menos reactogena.

La vacuna Pertussis clásica de células completas (Pw) está constituida por *B. pertussis* inactivada y contiene centenares de antígenos diferentes que son los responsables de la reactogenicidad de la vacuna. Sin embargo la Pertussis acelular se obtiene utilizando los antígenos más importantes de la *B. pertussis* que

producen la enfermedad. En Inmunología estos antígenos se denominan *antígenos protectores* ya que es la respuesta inmunitaria dirigida contra ellos la que protege de la enfermedad. Entre los antígenos protectores debemos considerar:

- la *toxina pertúsica* (PT) o *linfotoxina*: contenida en la pared de la *B. pertussis*, es la responsable de los daños de la mucosa respiratoria que causa la tos que caracteriza a la enfermedad y cuando pasa al círculo da lugar

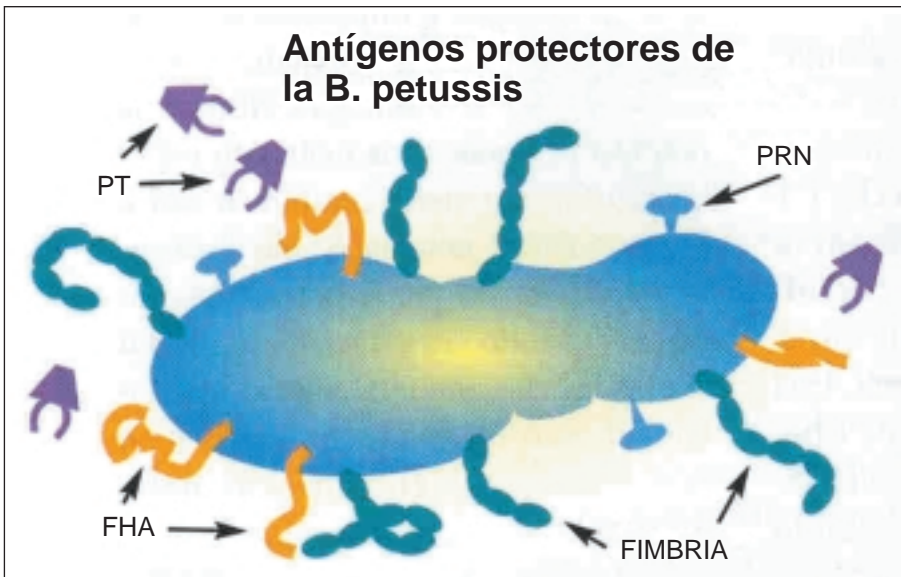
a la linfocitosis típica de la tosferina. La PT es una toxina que para formar parte de la vacuna debe ser inactivada con formaldehído, glutaraldehído y agua oxigenada, transformándose en un toxoide.

La *B. pertussis* se adhiere a las células de la mucosa respiratoria mediante unas moléculas de superficie que también forman parte de los antígenos protectores y para que la bacteria pueda causar la enfermedad es fundamental que se produzca esta adherencia, la cual es posible gracias a:

- la *hemaglutinina filamentosa* (HEF), la *pertactina* (PRN)

también llamada proteína 69 Da (p-69K Da) y las *fimbrias*, sobre todo los serotipos 2 y 3.

Existen distintas vacunas antiper-tussis acelulares disponibles en el mercado y unas contienen solo PT (monocomponentes); otras tienen PT + HEF (bicomponentes); otras contienen PT + HEF + PRN (tricomponentes) e incluso las hay con cinco elementos (PT + HEF + PRN + fimbrias 2 y 3) (**figura 1**). Algunos datos parecen sugerir que la Pa, es tanto más eficaz cuanto mayor sea el número de sus componentes, aunque otros estudios lo ponen en duda, por lo que más adelante analizaremos más detenidamente estos aspectos.



**Figura 1.** PT: toxina pertúsica; FHA: hemaglutinina filamentosa; PRN: pertactina (p-69kDa).

La vacuna hexavalente también incorpora la vacuna conjugada frente a *H. influenzae b*.

### Antes de seguir analizando la vacuna hexavalente ¿qué se entiende por una vacuna conjugada?

Como sabemos los antígenos polisacáridos como *H. influenzae b*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*, se comportan de forma distinta a los antígenos proteicos. De hecho los antígenos polisacáridos solo vienen reconocidos por los linfocitos B. Se trata por tanto de antígeno timo-independientes, que solo dan lugar a anticuerpos (AC) de tipo IgM, con escasa afinidad, que no son capaces de inducir memoria inmunológica y que además no son capaces de dar respuesta inmunitaria, ni siquiera de tipo IgM, en menores de 2 años. Los antígenos de *H. influenzae b*, *N. Meningitidis* y *S. pneumoniae* son antígenos polisacáridos y como tales se comportan como timo-independientes. Esta limitación que tienen los antígenos polisacáridos de estos gérmenes ha sido afortunadamente superada gracias a la moderna tecnología de las llamadas *vacunas conjugadas*. Conjugando la molécula polisacárida con un *transportador* o *carrier proteico*, por ejemplo toxoide tetánico, se transforma de antígeno timo-independiente en antígeno timo-dependiente y por lo tanto con

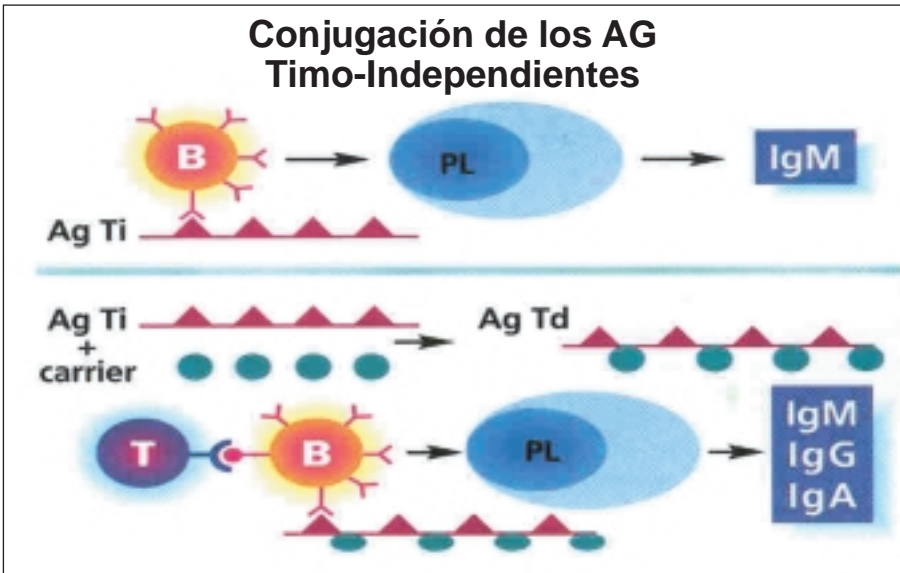
capacidad de dar lugar a la formación de anticuerpos incluso en niños menores de 2 años y de inducir memoria inmunológica y por lo tanto respuesta secundaria (**figura 2**).

### ¿Qué otros componentes tienen las vacunas hexavalentes?

Otro componente de la hexavalente es la vacuna antipolio inactivada (VPI), que en los países donde se ha erradicado la Poliomieltitis, tiene evidentes ventajas respecto a la vacuna antipolio oral (VPO). En la **tabla III** se recogen las características de la VPO y VPI.

El principal inconveniente que tiene en la actualidad la VPO en los países desarrollados es la posibilidad de producir una Poliomieltitis Paralítica Asociada a Vacuna (PPAV). La VPO contiene virus vivos atenuados que pueden mutar y dar lugar a formas neurovirulentas. Este virus mutante puede causar una PPAV con un cuadro clínico superponible al de la Poliomieltitis producida por el virus salvaje. Esta PPAV puede afectar tanto a los que reciben la VPO como a los contactos que se infectan por la excreción oral o fecal del virus por los vacunados. El riesgo de PPAV es muy remoto (1 de cada 2,5 millones de dosis de VPO administradas), pero es mucho más elevado en los sujetos inmunodeprimidos.

## Conjugación de los AG Timo-Independientes



**Figura 2.** B: linfocitos B; T: linfocitos T; Ag Ti: antígeno timo-independiente; Ag Td: antígeno timo-dependiente; PL: plasmacélula; IgM; IgG, IgA: inmunoglobulina M, G, A; ● “carrier” proteico ▲▲▲ antígeno polisacárido-independiente.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS VACUNAS ANTI-POLIOMIELITIS		
	SABIN (VPO)	SALK (VPI)
Tipo de virus	Vivo atenuado	Muerto
Suministración (vía)	Oral	Inyectada
Inmunidad sistémica	Elevada	Elevada
Inmunidad mucosa	Elevada	Moderada
Inmunidad población	Presente	Ausente
Competición ecológica con los virus salvajes	Presente	Ausente
Complicaciones menores	Ausentes	2-3% (fiebre,eritema, dolor)
Parálisis flácida por vacunación	1 de cada 2,5 millones de dosis	0
Costo económico	Bajo	Elevado

**Tabla III.**

En la **tabla IV** se analizan las ventajas de la VPI frente a la VPO.

### ¿Disponemos en la actualidad en España de vacunas hexavalentes?

Sí, afortunadamente disponemos en nuestro país de dos vacunas hexavalentes: *Hexavac*<sup>®</sup>, de Aventis-Pasteur MSD e *Infanrix Hexa*<sup>®</sup> de Glaxo Smith Klein, cuya composición y principios activos se recogen en la **tabla V**.

### ¿Respecto a la vacuna Pertussis acelular (Pa) que forma parte de la hexavalente es mejor cuanto más componentes contenga?

Existen distintas vacunas anti-pertussis acelulares (Pa) disponibles en el mercado y una contiene sólo PT (monocomponentes); otras tienen PT + HEF (bicomponentes); otras contienen PT + HEF + PRN (tricomponentes) e incluso la hay con 5 componentes (PT + HEF + PRN + fimbrias 2 y 3). Teóricamen-

te cuantos más componentes tenga la Pertussis acelular más completa sería, y por lo tanto más inmunogénica. Sin embargo recientes estudios han puesto de manifiesto que el componente fundamental de la Pa es el PT, es decir el toxoide pertúxico y que el añadir otros componentes tales como HEF, PRN y fimbrias no supone una mejora significativa desde el punto de vista práctico, por lo que incluso la Pa monocomponente, siempre que éste sea PT, da excelentes resultados.

### En definitiva, ¿cuáles son las ventajas que aportan las vacunas hexavalentes?

Como síntesis de lo anteriormente referido, las vacunas hexavalentes permiten por una parte combinar 6 vacunas en una sola, con lo que esto tiene de interés desde el punto de vista cuantitativo y de mejor aceptación por parte de las familias y de los niños y como conse-

VENTAJAS DE LA VPI FRENTE A LA VPO (*)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ningún riesgo de Polio Parálitica asociada a vacuna (VPO)</li><li>• No está contraindicada durante el embarazo, ni en pacientes inmunodeprimidos</li><li>• Mayor precisión de la dosis administrada por inyección (VPI), que oralmente (VPO)</li><li>• No hay necesidad de una dosificación adicional de la VPI si se incorpora en una vacuna combinada</li><li>• Supone un ahorro si se incorpora a una vacuna combinada</li><li>• Mayor periodo de caducidad y mayor resistencia a la luz y al calor</li></ul>
(*) SOLO VALORABLES EN PAISES QUE HAN ERRADICADO LA POLIOMIELITIS

**Tabla IV.**

cuencia de mejora de coberturas vacunales. Por otra parte las vacunas hexavalentes disponibles sustituyen la Pertussis completa (Pw) por la Pertussis acelular (Pa) y además permiten abandonar la VPO para sustituirla por la VPI, por lo que también supone una gran mejora desde el punto de vista cualitativo.

### ¿Qué repercusión puede tener la incorporación de las vacunas hexavalentes en los Calendarios Vacunales?

No cabe duda de que la introducción de la vacuna hexavalente en el

calendario vacunal en la infancia supone una extraordinaria mejora en todos los sentidos, ya que no sólo supone una mejor aceptación por parte del niño y de sus familiares, sino que disminuye el número de visitas médicas, mejora las coberturas vacunales, supone una mayor facilidad de almacenaje, disminuye los posibles errores, etc., lo que supone evidentes y objetivas ventajas que deben ser tomadas en consideración por parte de las Autoridades Sanitarias. De hecho la Asociación Española de Pediatría a través de su Comité Asesor de Vacunas propugna la utilización de la vacuna hexavalente en su Calendario Vacunal de 2003.

VACUNAS HEXAVALENTES (DTPa/VPI/Hib/VHB).			
Principios activos			
ANTIGENOS	PROTECCION FRENTE A LA ENFERMEDAD	HEXAVAC®	INFANRIX HEXA®
T.D. purificado	Difteria	20 IU	≥ 30 UI
T.T. purificado	Tétanos	40 IU	≥ 40 UI
T.P. purificado	Tosferina	25 µg	25 µg
HEF purificada	Tosferina	25 µg	25 µg
Pertactina	Tosferina	-	8 µg
Polio 1 inactivado	Poliomielitis	40 UD	40 UD
Polio 2 inactivado	Poliomielitis	8 UD	8 UD
Polio 3 inactivado	Poliomielitis	32 UD	32 UD
Polisacárido capsular PRP Hib (*)	Inf. Invasora Hib	12 µg	10µg
HBs Ag purificado	Hepatitis B	5 µg (recombinante)	10 µg (recombinante)
(*) Conjugado con Toxoide Tetánico			

Tabla V.