

# Bibliografía

31/12/2018

- Arístegui J, Dal-Ré R, Díez-Delgado J, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular *pertussis*, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine*. 2003;21:3593-600.
- Marès J, Moraga FA. Vacunas hexavalentes. Estado de la cuestión. *Vacunas*. 2006;1:23-32.
- Moraga Llop FA. Compliance with vaccination schedules: how many shots are too many? *Vaccines: Children&Practice*. 2002;5:43-5.
- Moraga Llop FA. Vacunas combinadas hexavalentes. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58(Supl 5):33-40.
- Moraga-Llop FA. Novedades en vacunología 2016-2017. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. *Vacunas 2017*. Madrid: Undergraf; 2017. p. 201-16.
- Moraga Llop FA, Salleras Sanmartí L. Seguridad de las vacunas combinadas hexavalentes y principio de precaución. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:573-7.
- Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Rodríguez-Tenreiro Sánchez C, Martínón-Torres F. New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine*. 2017 Jul 1. pii: S0264-410X(17)30860-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.063. [Epub ahead of print].
- Zeep 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*.

## **Conclusiones**

31/12/2018

Una de las características que debe reunir un calendario vacunal, además de ser eficaz, sencillo, aceptado, adaptado a la epidemiología y actualizado, es estar unificado para el área geográfica donde se aplica, y las vacunas combinadas lo facilitan.

---

## **Falsos mitos sobre las vacunas combinadas: El exceso de antígenos**

31/12/2018

A pesar del creciente número de vacunas sistemáticas en los últimos años, en contra de la creencia popular el número de antígenos administrados ha disminuido al obtenerse cada vez vacunas más purificadas gracias al avance de la ciencia (tabla 3). La combinación de la seguridad con la eficacia es un elemento muy importante que se tiene en cuenta al desarrollar estos productos. De hecho, el sistema inmunitario del niño no se sobrecarga, como creen muchos padres, y se ha verificado que el sistema inmunitario del lactante, del niño o del adulto responde «sin agotamiento» a los estímulos vacunales. Por poner un ejemplo, si la bacteria de la tos ferina produce

enfermedad, son más de 3000 antígenos los que se introducen en el organismo, frente a los dos, tres y cinco seleccionados por su efectividad que se inoculan con las actuales vacunas combinadas acelulares, buscando la combinación mencionada de seguridad y efectividad. Y en cifras, un lactante tiene un sistema inmunitario capaz de sintetizar anticuerpos para más de 10.000 vacunas, por lo que con el calendario actual no utilizamos ni un 0,2% de la capacidad total y le estamos protegiendo de enfermedades que pueden ser muy graves por sus secuelas o incluso producir la muerte. Las vacunas combinadas son, por lo tanto, una gran herramienta.

---

## Clasificación

31/12/2018

El aumento creciente del número de vacunas en los calendarios de inmunizaciones sistemáticas en los últimos años, especialmente en la década de 1990, hizo progresar la investigación y el desarrollo de las vacunas combinadas. A partir de la vacuna trivalente DTP, en sus formas DTPe y DTPa, se han desarrollado nuevas vacunas combinadas y en la actualidad se dispone de vacunas tetravalentes, pentavalentes y hexavalentes. Las vacunas combinadas con DTPa, que han culminado en una hexavalente, han sustituido a las vacunas con DTPe en los países desarrollados. También existe un grupo de vacunas combinadas (antihepatitis A+B, triple vírica, etc.) en cuya composición no se incluye la vacuna triple bacteriana DTP.

Tabla 3.

Evolución de la carga antigénica en los calendarios de inmunizaciones de España (1903-2007)

Años	Nº de vacunas en <16 años	Nº de antígenos vacunales (proteínas/polisacáridos)
1903	1	200
Década 1940	2	201
Década 1960	5	3217 (con Pe)
Década 1970	5	3022
Década 1980	7	3041
Década 1990	9	3044 con Pe 47 con Pa
2007	13-14	126-130

Pa: vacuna acelular de la tos ferina.

Pe: vacuna anti-tos ferina de célula entera.

## Ventajas e inconvenientes

31/12/2018

La principal ventaja de las vacunas combinadas es que previenen un mayor número de enfermedades con un único preparado. Como consecuencia, se favorece el cumplimiento del calendario de inmunizaciones y aumentan las coberturas vacunales. Estas vacunas tienen mayor aceptación tanto por parte del personal sanitario como de la población en general, y al disminuir el número de inyecciones (tabla 2) proporcionan un mayor confort al individuo. Además, su uso simplifica el manejo, el transporte y el almacenamiento en los centros de vacunación, permite reducir el número de visitas y favorece la armonización de los calendarios y la introducción de nuevas vacunas.

Los posibles inconvenientes de las vacunas combinadas son la

interferencia antigénica entre algunos de sus componentes, que origina una disminución de la respuesta serológica, pero que no siempre equivale a una menor eficacia ni una peor efectividad clínica. 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 lotes es más grande debido a su múltiple composición, y el coste directo de la vacuna combinada es superior al de las vacunas que contiene, aunque el coste indirecto disminuye al requerirse un menor número de visitas y de personal, y menos gasto de material y almacenamiento.

Tabla 2.

Calendario de vacunaciones en España y número de inyecciones en niños menores de 2 años (1903-2007)

Años	Nº inyecciones en <2 años		Nº VC utilizadas
	Sin VC	Con VC	
1903	1	–	–
Década de 1940	4	–	–
Década de 1960	10	4	1
Década de 1970	9	3	1
Década de 1980	14-15	5	2
Década de 1990	22	5-6/8	3/2
2007	34	13	3

VC: vacunas combinadas.

La posible menor inmunogenicidad del componente Hib cuando se combina con la vacuna DTPa, expresada en unas medias geométricas del título de anticuerpos (GMT) anti-PRP (polirribosil-ribitol-fosfato, que es el polisacárido capsular de Hib) inferiores a las que se obtienen con la administración de las dos vacunas por separado (aunque son superiores a la concentración que se considera protectora), es una de las

interferencias antigénicas más constantes y relevantes en las vacunas combinadas que contienen estos antígenos. Sin embargo, la memoria inmunitaria que inducen las vacunas conjugadas (como la de Hib) y la inmunidad mucosal que también proporcionan, lo cual origina una disminución del estado de portador y genera protección de grupo (fenómenos que no ocurren con las vacunas no conjugadas), explican que la eficacia de las vacunas que contienen DTPa-Hib se mantenga adecuadamente y que, por tanto, la interferencia no tenga repercusión clínica.

Por estas razones, son necesarios ensayos clínicos que comparen la inmunogenicidad, la reactogenicidad y la seguridad de las vacunas combinadas antes de su comercialización definitiva, y además, ya que en los estudios el número de individuos es limitado, debe realizarse un seguimiento poscomercialización tras su aplicación a un número elevado de individuos, para detectar posibles reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos. En resumen, las vacunas combinadas deben cumplir los mismos estándares de seguridad y eficacia que las vacunas administradas por separado.

---

## Obtención

31/12/2018

Las vacunas combinadas pueden obtenerse durante el proceso de fabricación y entonces se presentan como suspensión inyectable, o bien deben reconstituirse antes de su administración. En este último caso, por ejemplo, una especialidad farmacéutica que contiene una vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b en forma de polvo liofilizado se mezcla con una suspensión inyectable que incluye la vacuna pentavalente DTPa-VPI-HB, y así se constituye la hexavalente

DTPa-VPI-HB/ Hib; se coloca una barra en lugar de un guion para indicar que el componente de la vacuna situado a la derecha de la barra se presenta separado del resto, en este caso en forma liofilizada, y hay que mezclarlo en el vial que contiene los cinco componentes restantes en forma líquida, antes de su administración.

---

# Información general

31/12/2018

## VACUNAS COMBINADAS

### CONCEPTO

Se define como vacuna combinada la que contiene antígenos que pertenecen a dos o más microorganismos (vacuna combinada propiamente dicha); por ejemplo, la vacuna DTP, que incluye componentes antigénicos de *Corynebacterium diphtheriae* (difteria, D), *Clostridium tetani* (tétanos, T) y *Bordetella pertussis* (tos ferina, P). También se consideran vacunas combinadas, en el sentido amplio de la palabra, las que contienen antígenos de dos o más serogrupos o serotipos de un único microorganismo; por ejemplo, la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (polisacáridos capsulares de 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*). Las primeras son las que en general se consideran cuando se aplica el término «vacuna combinada», y a ellas nos referiremos en este capítulo.

Un concepto diferente es el de «vacunas simultáneas», que son las que se administran al mismo tiempo, en jeringas diferentes y en lugares anatómicos distintos; es decir, la coadministración de vacunas. A los 2 meses de edad, por

ejemplo, se coadministran o inyectan simultáneamente la vacuna combinada hexavalente y la neumocócica conjugada 13-valente. La utilización de vacunas combinadas y la coadministración de vacunas favorecen el cumplimiento de los calendarios vacunales actuales, con un elevado número de antígenos recomendados.

Las vacunas combinadas se conocen hace ya 70 años, desde que en 1948 se autorizó la vacuna DTP. A partir de esta vacuna triple bacteriana o trivalente, en su forma con vacuna de *pertussis* de célula entera o de pared completa (DTPe), o con componente acelular de *B. pertussis* (DTPa), se han desarrollado nuevas combinaciones que han culminado en la vacuna hexavalente (DTPa-VPI-HB-Hib). La vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) fue la segunda vacuna combinada comercializada.

Uno de los progresos de la vacunología en los últimos tres decenios ha sido la comercialización de nuevas vacunas, entre las que destacan, por su número y sus ventajas, las vacunas combinadas. Las 27 vacunas combinadas autorizadas en España desde 1963 figuran en la tabla 1. Entre 1993 y 2017 se han autorizado en España 65 vacunas (algunas de ellas no están comercializadas), de las cuales 21 (32,3%) son combinadas.

Tabla 1.  
Vacunas combinadas autorizadas en España (1963-2017)

DTPe (dos especialidades)	DTPa <sub>2</sub> -VPI/Hib
DT (dos especialidades)	DTPa <sub>3</sub> -VPI/Hib
Triple vírica SRP (cepa Jeryl Lynn del virus de la parotiditis)	DTPa <sub>2</sub> -VPI-HB-Hib*
Triple vírica SRP (cepa RIT del virus de la parotiditis)	DTPa <sub>3</sub> -VPI-HB/Hib**
Td (tres especialidades)	DTPa <sub>2</sub> -VPI-HB-Hib***
DTPe-HB	DTPa <sub>5</sub> -VPI-HB-Hib****
HA-HB	dTpa <sub>3</sub>
DTPe-Hib	dTpa <sub>5</sub>
DTPa <sub>3</sub>	dTpa <sub>3</sub> -VPI
DTPa <sub>3</sub> -Hib	Tetravírica SRPV (cepa Oka de la varicela)
DTPa <sub>3</sub> -HB	Tetravírica SRPV (cepa Oka/ Merck de la varicela)
DTPa <sub>3</sub> -VPI	

<p>*Hexavac®.  **Infanrix Hexa®.  ***Hexyon®.  ****Vaxelis®.</p> <p>Tdpa: tétanos, difteria de carga antigénica células enteras. reducida (tipo adulto), tos ferina (pertussis) con  DT: difteria, tétanos. componentes acelulares de carga antigénica de (tipo adulto).  Td: tétanos, difteria de carga antigénica reducida reducida. El subíndice indica el número componentes.  DTPa: difteria, tétanos, tos ferina (pertussis) con componentes acelulares de carga antigénica normal. El subíndice indica el número de componentes.  Nota: algunas de estas vacunas combinadas autorizadas no están comercializadas en la actualidad.</p>	<p>HA: hepatitis A.  HB: hepatitis B.  Hib: Haemophilus influenzae tipo b.  VPI: virus de la poliomielitis inactivado (tipo Salk).  DTPe: difteria, tétanos, tos ferina (pertussis) de SRPV: sarampión, rubéola, parotiditis, varicela.  SRP: sarampión, rubéola, parotiditis.</p>
---	--

La disponibilidad de vacunas combinadas facilita poder aumentar el número de antígenos en los calendarios de inmunizaciones sistemáticas, con menos inyecciones y con una mayor aceptación por parte del personal sanitario y de la población, y además permite obtener y mantener mejores coberturas vacunales.

---

## **Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas inactivadas contra la gripe con trivalente no adyuvadas con dosis completas y adyuvadas con MF59 en niños sin vacuna en un ensayo clínico**

# aleatorizado en zonas rurales de Senegal

31/12/2018

Diallo A, Victor J, Feser J et al. Immunogenicity and safety of MF-59 adjuvanted and full dose unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccines among vaccine-naïve children in a randomized clinical trial in rural Senegal. *Vaccine* 2018;36:6424-6432

Ensayo clínico fase II, controlado con placebo, aleatorio para evaluar la **seguridad e inmunogenicidad de la vacuna antigripal inactivada adyuvada** con MF59 versus la trivalente convencional o placebo en niños de seis o más meses hasta 71, habitantes de un área rural de Senegal, en la temporada gripal 2012/13. Se incluyeron en el análisis final 2325 niños.

Tras dos dosis completas de vacuna los que recibieron la convencional tenían títulos anti-HA  $\geq 1:40$  frente a A/H1N1 el 73.1%, 94.1% y el 97.0% de los que tenían 6-11, 12-35 y 36-71 meses, respectivamente y para la cepa A/H3N2 el 96.2%, 100.0% y 100.0% y para la B el 80.8%, 97.1%, y 97.0%. En cuanto a la vacuna adyuvada con MF59, el 100.0% de los niños de los tres grupos de edad tenían títulos anti-HA  $\geq 1:40$  frente a las tres cepas gripales. Tras una dosis de vacuna, las respuestas a la vacuna adyuvada fueron comparables o mayores que las obtenidas tras la vacuna convencional. La reactogenicidad fue similar para ambos preparados excepto en lo referido a la fiebre que fue más frecuente en el grupo adyuvada.

Los autores concluyen que la vacuna adyuvada fue inmunógena y bien tolerada en niños a partir de los seis meses y que por tanto puede jugar un papel en las estrategias programáticas para evitar la gripe en áreas de bajos recursos.

[Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas inactivadas contra la gripe con trivalente no adyuvadas con dosis completas y](#)

# **Cobertura y efectividad de la vacuna contra la gripe en personas de 65 años o más en el Reino Unido, temporadas 2010/11 a 2016/17**

31/12/2018

Pebody R, Warburton F, Andrews N et al Uptake and effectiveness of influenza vaccine in those aged 65 years and older in the United Kingdom, influenza seasons 2010/11 to 2016/17. Euro Surveill.2018;23(39):pii=1800092

Estudio descriptivo sobre la **cobertura de vacunación antigripal** en los de 65 o más años para medir la mortalidad asociada a la gripe y estimar la efectividad de la vacuna antigripal en las temporadas gripales 2010 a 2017, con el objetivo de informar las estrategias idóneas tendientes a mitigar el impacto de la gripe en este grupo etario.

Las coberturas de vacunación fueron del 64% en los de 65-69, 74% en los de 70 a 74 años y del 80% en los de 75 o más años. La efectividad global fue del 32.5% y la ajustada por subtipo del 60.8% y del 50.0% para las cepas A/H1N1pdm09 y B, respectivamente, pero solo del 5.6% para las cepas A/H3N2. Un dato esperado fue que la mortalidad atribuida al padecimiento gripal aumentó, respecto a otras temporadas, cuando predominó en la circulación la cepa H3N2.

Los autores concluyen que la cobertura con vacunas no adyuvadas permaneció alta, con evidencias de efectividad frente a H1N1 y B, pero escasa o nula frente a H3N2, especialmente en los de 75 o más años. La próxima comercialización de vacunas de alta carga, de alta carga, de cultivo celular puede, potencialmente, mejorar la prevención y el control de la gripe en este grupo de edad.

[Cobertura y efectividad de la vacuna contra la gripe en personas de 65 años o más en el Reino Unido, temporadas 2010/11 a 2016/17](#)

---

# **Ensayo controlado aleatorizado de la inmunogenicidad y la seguridad de la inmunización con la vacuna contra el tétanos, la difteria y la pertussis acelular durante el embarazo y la posterior respuesta inmunitaria infantil**

31/12/2018

Halperin S, Langley J, Ye L et al. A randomized controlled

trial of the safety and immunogenicity of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine immunization during pregnancy and subsequent infant immune response. *Clinical Infectious Diseases* 2018;67:1063-1071

Ensayo clínico multicéntrico, ciego, aleatorio y controlado llevado a cabo en embarazadas de 18 a 45 años para evaluar la **seguridad e inmunogenicidad de la vacuna Tdap** administrada durante el tercer trimestre de la gestación y la interferencia, si existiera, con las vacunas rutinarias recibidas por el lactante en el primer semestre de vida (2, 4 y 6 meses) y tras el recuerdo de los doce meses.

273 mujeres recibieron bien Tdap de cinco componentes pertúsicos o vacuna Td y 261 lactantes proporcionaron suero para estudio inmunológico. En cuanto a la seguridad, las tasas de efectos adversos fueron similares entre ambos grupos. Los lactantes de madres Tdap tenían niveles en sangre de cordón un 21% superiores para TP, 13% para FHA, 4% para pertactina y 7% para fimbrias, respecto a los de madres que recibieron Td. El primer grupo tenían a los dos y cuatro meses títulos significativamente mayores frente a FHA, PRN y FIM, pero a los seis y siete meses significativamente menores para PT y FHA y también menores a los siete meses para PRN y FIM. Estas diferencias persistieron hasta la dosis de recuerdo de los doce meses para todos los antígenos y al mes tras el mismo para PT, FHA y FIM.

Los autores concluyen que sus datos demuestran que la vacuna Tdap administrada durante el embarazo resulta en mayores títulos en la primera infancia pero con menores títulos tras la recepción de las series primarias de vacunación.

[Un ensayo controlado aleatorizado de la inmunogenicidad y la seguridad de la inmunización con la vacuna contra el tétanos, la difteria y la pertussis acelular durante el embarazo y la posterior respuesta inmunitaria infantil](#)