

## Experiencia clínica en España con la vacuna combinada hexavalente DTPa-HB-IPV/Hib de GlaxoSmithKline (Infanrix Hexa®)

V. Pineda Solas

Comité Asesor Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Comité Experts Vacunes Conselleria de Sanitat. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Barcelona. España.

**El número de vacunas recomendadas para los niños es cada vez mayor, por lo que resulta necesario simplificar su administración. Se precisan vacunas combinadas, que contengan múltiples antígenos, para garantizar un adecuado cumplimiento del calendario de vacunaciones, tanto por parte de los padres como de los profesionales de la salud. Recientemente se han comercializado en España dos vacunas combinadas hexavalentes que permiten la vacunación frente a seis antígenos con una sola inyección. Este artículo revisa la experiencia clínica en España con la vacuna hexavalente de los laboratorios GlaxoSmithKline (Infanrix Hexa®).**

### Palabras clave:

**Vacunas combinadas. Inmunogenicidad. Reactogenicidad.**

### INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se han introducido una serie de cambios en el calendario vacunal sistemático en España, lo que ha supuesto un aumento considerable del número de vacunas infantiles. Así, además de las vacunas contra la difteria y el tétanos (DT) y la triple vírica (TV), actualmente también se recomiendan la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), la vacuna acelular de la tos ferina (Pa), la vacuna contra la hepatitis B (HB) y la vacuna conjugada contra *Neisseria meningitidis* del serogrupo C (MCC). La preocupación por la poliomielitis posvacunal ha motivado que en España se reconsidere la vacunación con la vacuna de la polio oral (OPV) y se ha planteado su sustitución por la vacuna de poliovirus inactivados (IPV) en el año 2004. Por otro lado, parece razonable la recomendación en un futuro próximo de la vacuna conjugada multivalente antineumocócica y de la vacuna contra la varicela<sup>1,2</sup>.

Es obvio, por lo tanto, pensar que las vacunas combinadas que consisten en dos o más vacunas combinadas físicamente, y administradas en un mismo momento y en un mismo sitio anatómico, deben tener un papel primordial en la vacunación infantil del futuro, ya que su aplicación reducirá el número de inyecciones y simplificará el calendario vacunal, mejorando el cumplimiento del mismo<sup>3-5</sup>.

En el año 2001 se comercializaron en España dos vacunas hexavalentes que contienen los toxoides diftérico y tetánico y dos o tres antígenos de *Bordetella pertussis* purificados (toxoides y hemaglutinina filamentosos o toxoides, hemaglutinina y pertactina), además de 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 de Hib, unido mediante enlace covalente al 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 (menos reactogénico que las vacunas antipertussis de células enteras) y la vacuna de poliovirus inactivados, evitando el riesgo de poliomielitis parálisis asociada a la vacuna atenuada de la polio oral (OPV), provocada por la conversión de las cepas vacunales en fenotipos con virulencia neurológica.

En este artículo se analiza la experiencia clínica en España con la vacuna hexavalente antidiftérica, antitetánica, antipertussis acelular, antihepatitis B, antipoliomielítica inactivada y anti-Hib (DTPa-HB-IPV/Hib) de los laboratorios GlaxoSmithKline (Infanrix Hexa®). Esta vacuna se ha administrado a más de 5.000 niños en distintos ensayos clínicos conforme a los diversos esquemas de vacunación vigentes en Europa (2-4-6 meses, 2-3-4 meses, 3-4-5 meses y 3-5-11 meses) y desde su comercialización

---

**Correspondencia:** Dr. V. Pineda Solas.  
Parc Taulí, s/n. 08205 Sabadell. Barcelona. España.  
Correo electrónico: vpineda@cspt.es

**TABLA 1. Reactogenicidad local y general en niños vacunados con *Infanrix Hexa*® en una única inyección o *Infanrix-IPV/Hib*® y *Engerix-B*® en inyecciones separadas a los 2, 4 y 6 meses\***

Porcentaje de reacciones adversas (IC 95%)	<i>Infanrix Hexa</i> ® (n = 360)	<i>Infanrix-IPV + Hib</i> y <i>Engerix-B</i> (n = 345)
Dolor al movilizar el muslo	2,5 (1,2-4,7)	1,2 (0,3-2,9)
Enrojecimiento > 20 mm	1,1 (0,3-2,8)	0,3 (0,0-1,6)
Inflamación > 20 mm	1,4 (0,5-3,2)	0,9 (0,2-2,5)
Fiebre > 39,5 °C (rectal)	0,0 (0,0-1,0)	0,3 (0,0-1,6)
Irritabilidad (que interfiere la actividad diaria)	2,8 (1,3-5,0)	2,0 (0,8-4,1)

\*Tabla tomada del póster presentado por Aristegui J et al en el 23 Congreso Internacional de Pediatría. Beijing, China, 2001.

**TABLA 2. Tasas de seroprotección (% SP) o respuesta vacunal (% RV) en niños vacunados con *Infanrix Hexa*® en una única inyección o *Infanrix-IPV + Hib*® y *Engerix-B*® 10 µg en inyecciones separadas a los 2, 4 y 6 meses\***

Anticuerpos 30 días posvacunación	<i>Infanrix Hexa</i> ® (n = 40)	<i>Infanrix-IPV + Hib</i> ® y <i>Engerix-B</i> ® (inyecciones separadas) (n = 31)
	% SP/RV	% SP/RV
Difteria ≥ 0,1 UI/ml	100	100
Tétanos ≥ 0,1 UI/ml	100	100
HBs ≥ 10 mUI/ml	97,5	100
PT RV	100	90,3
FHA RV	100	96,8
PRN RV	97,5	96,8
Polio 1 ≥ 1/8	100	100
Polio 2 ≥ 1/8	96,9	100
Polio 3 ≥ 1/8	100	100
PRP ≥ 0,15 µg/ml	100	100

\*Tabla modificada del póster presentado por Aristegui J et al en el 23 Congreso Internacional de Pediatría. Beijing, China, 2001.

PT: toxoide de *Bordetella pertussis*; FHA: hemaglutinina filamentososa; PRN: pertactina; PRP: polisacárido capsular de Hib.

Respuesta vacunal (RV): niños inicialmente seronegativos que se han positivamente o niños inicialmente seropositivos con título posvacunal ≥ título prevacunal.

se han distribuido más de 2,1 millones de dosis en todo el mundo<sup>6-12</sup>.

### REACTOGENICIDAD E INMUNOGENICIDAD DE *INFANRIX HEXA*® ADMINISTRADA COMO PAUTA DE PRIMOVACUNACIÓN A LOS 2, 4 Y 6 MESES

Contando con la participación de diversos hospitales y centros de atención primaria del País Vasco, Andalucía y Cataluña se llevó a cabo un ensayo clínico<sup>13</sup> abierto, aleatorizado y multicéntrico para comparar la reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna hexavalente DTPa-HB-IPV/Hib (*Infanrix Hexa*®) administrada en una única inyección (grupo 1) frente a la vacuna DTPa-IPV/Hib

(*Infanrix-IPV*® + Hib) y la vacuna antihepatitis B (*Engerix-B*® 10 µg) administradas simultáneamente en diferentes puntos de inyección (grupo 2) como pauta de primovacunación a los 2, 4 y 6 meses. Todos las vacunas son fabricadas por los laboratorios GlaxoSmithKline.

Un total de 235 lactantes completaron el estudio: 120 en el grupo 1 y 115 en el grupo 2. Se obtuvieron muestras de suero (prevacunales y 30 días después de completar la pauta de primovacunación) en un subgrupo de niños (grupo 1 = 40; grupo 2 = 31) para evaluar la respuesta inmunitaria a la vacunación. Los síntomas locales (dolor, enrojecimiento e inflamación) y generales (fiebre, irritabilidad/llanto no habitual, somnolencia y pérdida de apetito) fueron registrados por los padres el mismo día de la vacunación y los tres días siguientes por medio de unas tarjetas de seguimiento diseñadas para este fin. Se incluyeron un total de 705 tarjetas (grupo 1 = 360; grupo 2 = 345) en el análisis de reactogenicidad.

La reacción local más frecuentemente registrada fue dolor (llanto a la movilización del muslo) en el 2,5% (grupo 1) y 1,2% (grupo 2) de la totalidad de las dosis administradas. El 3% y el 2% de las dosis en el grupo 1 y 2, respectivamente, causaron fiebre (temperatura rectal ≥ 38,5 °C) y un solo niño (grupo 2) tuvo fiebre ≥ 39,5 °C. No se registraron acontecimientos adversos graves relacionados con la vacunación. La incidencia de síntomas locales y sistémicos se presentan en la tabla 1. Las tasas de seroprotección/respuesta vacunal para los sujetos incluidos en el análisis de inmunogenicidad se muestran en la tabla 2. Los criterios de seroprotección/respuesta vacunal empleados fueron los siguientes: ≥ 0,1 UI/ml para la difteria y el tétanos, seroconversión o mantenimiento de los títulos de anticuerpos prevacunales para los antígenos de *B. pertussis*, ≥ 10 mUI/ml para la hepatitis B, ≥ 1/8 para la polio y ≥ 0,15 µg/ml para Hib.

Este estudio demuestra que la vacuna hexavalente DTPa-HB-IPV/Hib (*Infanrix Hexa*®) tiene un perfil de reactogenicidad similar al de las vacunas DTPa-IPV/Hib (*Infanrix-IPV + Hib*®) y antihepatitis B (*Engerix-B*®) administradas simultáneamente en diferentes puntos de inyección. La administración de seis antígenos en una única inyección ofrece indiscutibles ventajas especialmente en un país como España donde desde el año 2000 se ha incorporado una inyección adicional al introducirse la vacuna antimeningocócica C conjugada en el calendario sistemático de vacunaciones infantiles.

### EXPERIENCIA CLÍNICA CON *INFANRIX HEXA*® EN NIÑOS PREMATUROS

En el Hospital La Paz de Madrid se ha realizado un interesante ensayo clínico con la vacuna *Infanrix Hexa*® en un grupo de 93 niños prematuros entre 36 y 24 semanas que fueron vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad cronológica, con independencia de sus edad gestacional. La respuesta fue buena para todos los antígenos, con tasas

de seroprotección/respuesta vacunal superiores al 92%<sup>14</sup>. Una amplia revisión de la vacunación del niño prematuro se presenta en otro artículo de este número monográfico.

### COMPATIBILIDAD DE LA VACUNA INFANRIX HEXA® Y LA VACUNA ANTIMENINGOCÓCICA C CONJUGADA DE WYETH FARMA (MENINGITEC®)

Ante la próxima sustitución de la OPV por la IPV en los calendarios vacunales españoles, resulta indispensable la generación de datos de coadministración entre las nuevas vacunas hexavalentes y las vacunas antimeningocócicas C conjugadas. Con este fin se diseñó un ensayo clínico abierto y aleatorizado para evaluar la compatibilidad de Infanrix Hexa® administrada simultáneamente con la vacuna antimeningocócica C (conjugada con la proteína diftérica CRM<sub>197</sub>) de Wyeth Farma (Meningitec®) como pauta primaria de vacunación a los 2, 4 y 6 meses de vida<sup>15</sup>. El estudio se llevó a cabo en diferentes centros hospitalarios y de atención primaria de Baleares, Canarias, Cataluña y Madrid.

Un total de 473 lactantes sanos fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos de estudio: administración simultánea de Infanrix Hexa® y Meningitec® en puntos diferentes de inyección a los 2, 4 y 6 meses (grupo 1) o administración de Infanrix Hexa® a los 2, 4 y 6 meses y Meningitec® a los 3, 5 y 7 meses (grupo 2). La determinación de anticuerpos se realizó antes de la administración de la primera dosis de vacuna y 30 días después de completar la pauta de primovacación. Los criterios de seroprotección/respuesta vacunal empleados fueron los siguientes:  $\geq 0,1$  UI/ml para la difteria y el tétanos, seroconversión o mantenimiento de los títulos de anticuerpos prevacunales para los antígenos de *B. pertussis*,  $\geq 10$  mUI/ml para la hepatitis B;  $\geq 1/8$  para la polio;  $\geq 0,15$   $\mu$ g/ml para Hib, y  $1/8$  para meningococo C (anticuerpos bactericidas del suero).

Se incluyeron un total de 452 lactantes en el análisis de inmunogenicidad conforme al protocolo (228 en el grupo 1 y 224 en el grupo 2). No hubo diferencias en cuanto a las tasas de seroprotección frente a difteria, tétanos, polio 1, 2 y 3 y hepatitis B y a la respuesta vacunal a los antígenos de *B. pertussis* (toxina, hemaglutinina

TABLA 3. Tasas de seroprotección (% SP) o respuesta vacunal (% RV) en niños vacunados con Infanrix Hexa® y Meningitec® de forma simultánea o en diferentes visitas a los 2, 4 y 6 meses\*

Anticuerpos; SP/RV 30 días posvacunación	Infanrix Hexa® + Meningitec® (administración simultánea)	Infanrix Hexa® y Meningitec® (diferentes visitas)
	% SP/RV	% SP/RV
Difteria $\geq 0,1$ UI/ml	100	100
Tétanos $\geq 0,1$ UI/ml	100	100
HBs $\geq 10$ mUI/ml	97,8	99,1
PT RV	100	99,1
FHA RV	99,1	99,5
PRN RV	99,1	99,5
Polio 1 $\geq 1/8$	100	100
Polio 2 $\geq 1/8$	100	99,5
Polio 3 $\geq 1/8$	99,5	99,5
PRP $\geq 0,15$ $\mu$ g/ml	99,1	99,1
Men C $\geq 1/8$ **	99,5	100

\*Tabla modificada del póster presentado por Tejedor JC et al en la 21 Reunión Anual de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID). Taormina, Italia, 2003.

PT: toxoide de *Bordetella pertussis*; FHA: hemaglutinina filamentososa; PRN: pertactina.

Respuesta vacunal (RV): niños inicialmente seronegativos que se han positivamente o niños inicialmente seropositivos con título posvacunal  $\geq$  título prevacunacional.

\*\*Actividad bactericida del suero.

filamentosa y pertactina) tras la administración simultánea de Infanrix Hexa® y Meningitec® en puntos diferentes de inyección a los 2, 4 y 6 meses en comparación con la administración de Infanrix Hexa® a los 2, 4 y 6 meses y Meningitec® a los 3, 5 y 7 meses. Las tasas de seroprotección/respuesta vacunal fueron superiores al 97% para todos los antígenos en ambos grupos de estudio. En la tabla 3 se muestran las tasas de seroprotección/respuesta vacunal alcanzadas en cada uno de los grupos de vacunación. Se incluyeron 1.712 dosis (707 en el grupo 1 y 705 en el grupo 2) en el análisis de reactogenicidad (tabla 4). No hubo diferencias en cuanto a la reactogeni-

TABLA 4. Incidencia (%) de reacciones locales y fiebre en niños vacunados con Infanrix Hexa® y Meningitec® de forma simultánea o en diferentes visitas a los 2, 4 y 6 meses\*

Grupo	Vacunas	Dolor (Grado 3**)	Enrojecimiento ( $> 20$ mm)	Inflamación ( $> 20$ mm)	Temperatura rectal $> 38,5^\circ$ ( $> 39,5$ ) $^\circ$ C
<b>Grupo 1</b> Administración simultánea	Infanrix Hexa®	15,6 (0,7)	24,5 (1,3)	17,5 (2,8)	2,3 (0,1)
	Meningitec®	11,0 (0,7)	14,4 (1,1)	9,5 (1,3)	2,3 (0,1)
<b>Group 2</b> Diferentes visitas	Infanrix Hexa®	19,4 (0,9)	33,0 (4,0)	23,4 (4,3)	2,3 (0,3)
	Meningitec®	9,4 (0,1)	21,3 (1,4)	12,8 (1,3)	1,7 (0,0)

\*Tabla tomada del póster presentado por Tejedor JC et al en la 21 Reunión Anual de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID). Taormina, Italia, 2003.

\*\*Dolor al movilizar el muslo/dolor espontáneo.

cidad entre los grupos, aunque se observó un discreto aumento de la reactogenicidad local en el grupo 2 en comparación con el grupo 1 (Infanrix Hexa® y Meningitec® administradas de forma simultánea). No se notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con la vacunación.

Este estudio demuestra que la administración simultánea en diferentes puntos de inyección de la vacuna hexavalente de GlaxoSmithKline (Infanrix Hexa®) y de la vacuna antimeningocócica C conjugada de Wyeth Farma (Meningitec®) a los 2, 4 y 6 meses es inmunógena y segura. La administración de estas dos vacunas en la misma visita tiene una importante ventaja, pues favorecería el cumplimiento del calendario de vacunaciones infantiles, reduciendo los costes de asistencia sanitaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. *An Pediatr* 2003;58:257-62.
2. American Academy of Pediatrics. Combination Vaccines for Childhood Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). (RE9909). *Pediatrics* 1999;103:1064-77.
3. Decker MD. Combination vaccines: Problems and promise. *J Pediatr* 2000;137:291-5.
4. Sewell EC, Jacobson SH, Weniger BG. "Reverse engineering" a formulary selection algorithm to determine the economic value of pentavalent and hexavalent combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S45-S56.
5. Lieu TA, Black SB, Ray GT, Martin KE, Shinefield HR, and Weniger BG. The hidden costs of infant vaccination. *Vaccine* 2001;19:33-41.
6. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000;137:304-12.
7. Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schodel F, et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1119-27.
8. Gylca R, Gylca V, Benes O, Melnic A, Chicu V, Weisbecker C, et al. A new DTPa-HBV-IPV vaccine co-administered with Hib, compared to a commercially available DTPw-IPV/Hib vaccine co-administered with HBV, given at 6, 10, and 14 weeks following HBV at birth. *Vaccine* 2001;19:825-33.
9. Greenberg DP. Considerations for hepatitis B as part of a combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(Suppl. 1):S34-S39.
10. Poolman J, Kaufhold A, De Grave D, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. *Vaccine* 2001;19:2280-5.
11. Schmitt HJ, Von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/*H.influenzae* type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:767-74.
12. Safety and Reactogenicity of a Novel DTPa-HBV-IPV Combined Vaccine along with Commercial Hib Vaccines in Comparison with Separate Concomitant Administration of DTPa, Hib, and OPV Vaccines in Infants. *Pediatrics* 2002;109:1-8.
13. Arístegui J, Dal-Ré R, Díez-Delgado J, Marés J, Casanovas JM, García-Corbeira P for the *DTPa-HBV-IPV/Hib 071* Study Group. 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* (en prensa).
14. Omeñaca F, García-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P, Romero A, López G et al. Immunogenicity of a combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in preterm infants (< 37 weeks) as a primary vaccination course. 3<sup>rd</sup> World Congress of Pediatric Infectious Diseases. Santiago, Chile. Noviembre, 2002.
15. Tejedor JC, Omeñaca F, García-Sicilia J, Verdager J, Van Esso D, Esporrín C et al for the Spanish DTPa-HBV-IPV/Hib 076 Study Group. Co-administration of DTPa-HBV-IPV/Hib with meningococcal C conjugate vaccine. 21<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Taormina, Italia. Abril, 2003.