

Vacunas combinadas hexavalentes

F.A. Moraga Llop

Servicio de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

Uno de los progresos alcanzados por la vacunología en el último decenio ha sido la comercialización de preparados pertenecientes a nuevos grupos de vacunas, entre los que destacan las conjugadas y las combinadas. El mayor beneficio de las vacunas combinadas para los niños es la disminución del número de inyecciones para la protección frente a más enfermedades.

La vacuna combinada hexavalente contiene una vacuna combinada trivalente, la DTPa, de 2 o 3 componentes antigénicos de *Bordetella pertussis* (Pa), en las dos especialidades farmacéuticas comercializadas (Hexavac® e Infanrix Hexa®, respectivamente); una vacuna combinada trivalente, pero de un solo microorganismo (poliovirus 1, 2 y 3); una vacuna recombinante (hepatitis B) y una vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b (PRP o antígeno polisacárido capsular conjugado con toxoide tetánico).

La inclusión de la vacuna hexavalente en el calendario de inmunizaciones sistemáticas permitirá alcanzar seis importantes objetivos: introducción de la vacuna acelular de la tos ferina en la primovacunación y la revacunación, sustitución de la vacuna antipoliomielítica oral de virus atenuados por la parenteral inactivada, unificación de la vacunación frente a la hepatitis B en el lactante, mantenimiento de la pauta de 4 dosis en la inmunización anti-*H. influenzae* tipo b, disminución del número de pinchazos y armonización de los 19 calendarios de vacunaciones sistemáticas existentes en España.

Con los datos disponibles en la ficha técnica de las dos especialidades farmacéuticas de vacuna hexavalente y de acuerdo con los calendarios de vacunaciones sistemáticas de las comunidades autónomas y el propuesto por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) (2001-2002), la introducción de la vacuna combinada hexavalente en el calendario vacunal se puede realizar según las pautas siguientes:

1. Lactantes vacunados de hepatitis B en el período neonatal incluidos los hijos de madre HBsAg-positivas o de estatus desconocido. La única vacuna hexavalente que se puede utilizar en esta pauta es Infanrix Hexa®.

2. Lactantes no vacunados de hepatitis B en el período neonatal.

Palabras clave:

Vacunas. Vacunas combinadas. Vacuna hexavalente. Calendario vacunal. Vacuna DTPa. Vacuna VPI. Vacuna VPO. Vacuna hepatitis B. Vacuna Hib.

VACUNAS COMBINADAS

“Vacunas combinadas: mayor número de vacunas en el calendario, mejor cobertura vacunal y menos dolor para el niño y los padres”

Uno de los progresos alcanzados por la vacunología en el último decenio ha sido la comercialización de preparados pertenecientes a nuevos grupos de vacunas, entre los que destacan las conjugadas y las combinadas. En el período comprendido entre 1993 y 2002 se han comercializado en España 17 vacunas; más de la mitad son vacunas combinadas propiamente dichas (dT, DTPe-HB, antihepatitis A + B, DTPe-Hib, DTPa, DTPa-Hib, DTPa-VPI-Hib, DTPa-VPI-HB-Hib y dTpa) y vacunas combinadas de un microorganismo (antimeningocócica AC no conjugada y antineumocócicas no conjugada 23-valente y conjugada heptavalente).

El término “vacuna combinada” se aplica a la vacuna que contiene antígenos de dos o más microorganismos (p. ej., la vacuna triple vírica, que se compone de las vacunas frente al sarampión, la rubéola y la parotiditis). La combinación de vacunas se puede hacer durante el proceso de la fabricación (suspensión inyectable) o antes de la administración (vacuna en forma de polvo liofilizado y suspensión inyectable de vacunas para su reconstitución; o en una jeringa de doble cámara). Otra forma de preparar una vacuna combinada es mezclando dos especialidades farmacéuticas en la misma jeringa antes de su administración, pero sólo cuando la combinación está autorizada explícitamente en la ficha técnica de los dos preparados (p. ej., Tritanrix-HB®, vacuna DTPe-HB, con Hiberix®, vacuna anti-Hib).

El término “vacuna combinada” también se aplica en sentido amplio a las vacunas que contienen antígenos de

Correspondencia: Dr. F.A. Moraga Llop.
 Doctor Roux, 103, ático. 08017 Barcelona. España.
 Correo electrónico: fmoraga@acmcb.es

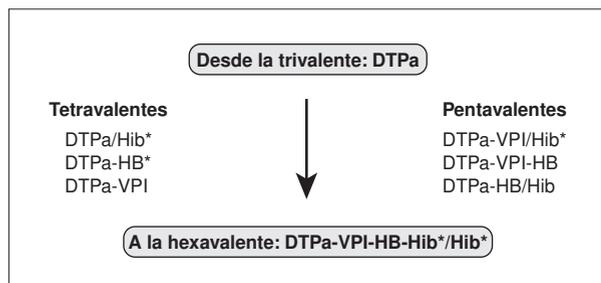


Figura 1. Vacunas combinadas con DTPa (Hib indica componente liofilizado). *Vacunas comercializadas en España.

dos o más serogrupos (antimeningocócica AC no conjugada) o serotipos (antipoliomielítica trivalente) de un único microorganismo (meningococo y poliovirus, respectivamente).

Por el contrario, “vacunas simultáneas” son las que se administran al mismo tiempo, pero en jeringas diferentes y en lugares anatómicos distintos (las vacunas DTPa-Hib y meningocócica C conjugada, son dos vacunas que se inyectan de forma simultánea a los 2 meses de edad, en el vasto externo de cada muslo).

Las ventajas principales de las vacunas combinadas son que previenen un mayor número de enfermedades, favorecen el cumplimiento del calendario vacunal, aumentan la cobertura vacunal, tienen una aceptación mayor, disminuyen el número de pinchazos, proporcionan una mayor comodidad de uso (simplificación del manejo, transporte y almacenamiento de las vacunas y menos visitas) y facilitan la introducción de nuevas vacunas en los calendarios y la armonización de éstos¹⁻⁶.

Los inconvenientes posibles de las vacunas combinadas son la interferencia antigénica entre algunos de sus componentes que produce una disminución de la respuesta serológica, que no equivale siempre a una menor eficacia vacunal; 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 fácil debido a su composición múltiple; y el coste intrínseco de la vacuna combinada es más elevado que el de las vacunas que contiene, pero el de la vacunación disminuye al requerir menor número de visitas y de personal, y menos gasto de material y de almacenamiento⁷⁻⁹.

El aumento creciente 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-tosferina (DTP). A partir de esta vacuna triple bacteriana, en su forma con *pertussis* acelular (DTPa), se han desarrollado nuevas combinaciones y en la actualidad se dispone de vacunas tetraivalentes, pentavalentes y una hexavalente

(DTPa-VPI-HB-Hib) (fig. 1), que han sustituido a las vacunas combinadas derivadas de la DTP de célula entera o de pared completa (DTPe). Además, existe un tercer grupo de vacunas combinadas (vacuna antihepatitis A + B, triple vírica, etc.) en cuya composición no forma parte la vacuna triple bacteriana.

La vacuna tetravírica (sarampión, rubéola, parotiditis y varicela), las heptavalentes en las que se añade a la actual hexavalente la de la hepatitis A o la del meningococo C, y las vacunas combinadas frente a la enfermedad invasora y la meningitis (neumocócica nonavalente y meningocócica C, conjugadas; neumocócica nonavalente, meningocócica C y Hib, conjugadas; neumocócica nonavalente y Hib, conjugadas, y vacunas combinadas a partir de la neumocócica conjugada undecavalente) son el futuro de las vacunas combinadas^{10,11}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las limitaciones de la tecnología pueden restringir el número de antígenos en un solo producto inyectable¹².

En España, en los últimos 100 años, se ha pasado de la obligatoriedad en 1903 de una vacuna, la antivariólica, a la recomendación del calendario de la Asociación Española de Pediatría (AEP) 2001-2002 de 11 inmunizaciones (12 en algunas comunidades autónomas por la inclusión de la vacuna de la hepatitis A)¹³. Los 30 pinchazos teóricamente necesarios sin utilizar vacunas combinadas, durante los primeros 24 meses de vida, para administrar las 11 inmunizaciones se reducen a 9 (10, si se administra la vacuna de la hepatitis B al nacer) con la utilización de las vacunas combinadas disponibles en España en estos momentos (tabla 1).

Cuando se determina qué componentes deben formar parte de una vacuna combinada hay que tener en cuenta varios factores: la situación epidemiológica y el calendario vacunal del área geográfica de aplicación, la disponibilidad y la compatibilidad de los antígenos para las enfermedades contra las que se quiere vacunar, y la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de la vacuna^{1,2,7-11}.

En el diseño epidemiológico de la vacuna combinada hexavalente se ha tenido en cuenta que las seis vacunas que contiene (DTPa, VPI, HB, Hib), ya formaban parte del calendario de inmunizaciones sistemáticas, aunque una, la antipoliomielítica, en forma oral (VPO). Además, la vacuna hexavalente tiene una inmunogenicidad similar a la que inducen sus componentes cuando se administran por separado, y el perfil de seguridad es comparable al del componente más reactógeno¹⁴⁻¹⁶.

VACUNAS HEXAVALENTES: LAS 6 OPORTUNIDADES

Las vacunas combinadas hexavalentes contienen una vacuna combinada trivalente, la DTPa, de dos o tres componentes antigénicos de *Bordetella pertussis* (Pa), en las dos especialidades farmacéuticas comercializadas (Hexavac® e Infanrix Hexa®, respectivamente), una vacuna combinada

TABLA 1. Número de inyecciones y vacunas combinadas en los calendarios vacunales en España (1960'-2002)

Década	Número de vacunas (en niños de 0-16 años)	Número de inyecciones (< 2 años)		Vacunas combinadas utilizadas
		Sin vacunas combinadas	Con vacunas combinadas	
1960	5	10	4	DTPe
1970	5	9	3	DTPe
1980	7	14-15 (DTPe booster)	5	DTPe, SRP
1990	9	22	5-6 (hepatitis B al nacer)	DTPe-hepatitis B + Hib, DTPe-Hib y SRP
			8 (con DTPa)	DTPa-Hib y SRP
2002	11	30	9-10 (hepatitis B al nacer)	Hexavalente, pentavalente* y SRP
	12 (con hepatitis A)*		11-12 (hepatitis B al nacer)	

*Pentavalente: DTPa-VPI-Hib. **En Cataluña, Ceuta y Melilla.

trivalente, pero de un solo microorganismo (poliovirus 1, 2 y 3), una vacuna recombinante (hepatitis B) y una vacuna conjugada de Hib (PRP-T: PRP o antígeno polisacárido capsular conjugado con toxoide tetánico)^{17,18}.

Estas dos vacunas inmunizan frente a 6 enfermedades, 4 bacterianas (difteria, tétanos, tos ferina y enfermedad invasora por Hib) y 2 víricas (poliomielitis y hepatitis B), causadas por 8 microorganismos (*Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *B. pertussis*, Hib, poliovirus 1, 2 y 3 y virus de la hepatitis B) y contienen 9 o 10 antígenos (Hexavac® e Infanrix Hexa®, vacunas bi-componente y tricompente para *B. pertussis*, respectivamente).

La inclusión de las vacunas hexavalentes en el calendario de inmunizaciones sistemáticas permitirá alcanzar seis importantes objetivos.

Inclusión de la vacuna acelular de la tos ferina en la primovacunación y la revacunación

Las vacunas acelulares de la tos ferina (mono, bi, tri y multicomponentes de *B. pertussis*) tienen una eficacia igual, al menos, que las de células enteras o de pared completa, pero su reactogenicidad local y sistémica es menos frecuente e intensa, y su aceptación, por parte del personal sanitario y de la población en general, es mayor^{19,20}.

En España durante los últimos años se ha unificado el calendario de vacunación anti-*pertussis* en casi todas las comunidades autónomas. En primer lugar, se incluyó una dosis de recuerdo a los 15-18 meses y después una segunda, a los 3-6 años, en forma de vacuna triple bacteriana acelular (DTPa). En algunos calendarios también se sustituyó la DTPe por la DTPa en la primovacunación. No obstante, el calendario de vacunaciones sistemáticas del año 2001, recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, indica todavía la vacuna DTP en las 5 dosis con la posibilidad de la DTP o la DT a los 4-6 años²⁰.

La vacuna hexavalente es la gran oportunidad para generalizar la vacuna acelular en la primovacunación y en la

dosis de los 15-18 meses; en esta primera dosis de recuerdo también se puede utilizar la vacuna pentavalente (DTPa-VPI-Hib), ya que una cuarta dosis de vacuna de la hepatitis B no es necesaria. A los 3-6 años se continúa con la vacuna DTPa y la inmunización de la tos ferina concluye en la adolescencia, a los 14-16 años, con la nueva vacuna dTpa, en la que se ha combinado la dT con la vacuna acelular con menor cantidad de componente antigénico, para el adolescente, y también para la vacunación del adulto¹⁹.

Sustitución de la vacuna antipoliomielítica oral de virus atenuados por la parenteral inactivada

El cambio de estrategia vacunal, utilizando la VPI en lugar de la VPO, se justifica por los siguientes hechos²⁰⁻²²:

1. La situación epidemiológica de la poliomielitis en España, donde no se ha presentado ningún caso autóctono de enfermedad paralítica por virus salvaje desde 1989.
2. El sistema de Vigilancia Activa de Parálisis Flácida Aguda (PFA) implantado en 1997 no ha detectado virus salvaje de la poliomielitis durante el período 1998-2000²¹.
3. La cobertura vacunal antipoliomielítica superior al 95% en el primer año de la vida, que se confirma, según estudios de seroprevalencia, con la existencia de un porcentaje similar de población menor de 40 años inmune frente a los tres poliovirus.
4. La disponibilidad ya en España de dos vacunas combinadas que contienen VPI (una pentavalente y la hexavalente), que facilitan la inclusión de esta nueva vacuna parenteral en el calendario.
5. El riesgo, aunque mínimo (cuatro casos en los últimos 13 años, en Toledo, Barcelona, Murcia y Bilbao²²), de poliomielitis paralítica asociada a la VPO.
6. La vacuna VPI, contenida en la vacuna hexavalente, es muy inmunógena, y totalmente segura y eficaz¹³.

La estrategia de pasar de la vacunación con VPO a interrumpir la inmunización, una vez declarada la eliminación de la poliomielitis, no es correcta, ya que la eliminación de la enfermedad en un país o en un continente y la erradi-

cación mundial requieren la ausencia de cualquier poliovirus en los seres humanos. Antes de suspender la inmunización hay que tener la certeza de la falta de circulación de poliovirus, no sólo de los virus salvajes, sino también de los vacunales, para lo que la sustitución de la VPO por la VPI es obligada durante un período, al menos, de 3 a 5 años. Los recientes hechos de bioterrorismo pueden aconsejar en un futuro próximo la continuación de la inmunización, una vez erradicada la enfermedad.

Los pacientes con alteraciones de la inmunidad pueden excretar virus vacunales en las heces durante años; este hecho es la causa de que persista la circulación de poliovirus en una población exenta de poliovirus salvajes. En algunos trabajos se ha demostrado que los virus vacunales pueden sufrir una transformación neurovirulenta y encontrarse en las aguas residuales o de los ríos, como se ha observado en Japón²³ o ser la causa de un brote de poliomiélitis, como el ocurrido en la República Dominicana y en Haití²⁴.

La pauta secuencial, es decir, la administración de las dos primeras dosis en forma de vacuna VPI seguida de 3 dosis de VPO, no representa ninguna ventaja sustancial y sigue teniendo problemas, ya que los virus vacunales continúan circulando y, por otra parte, el riesgo de poliomiélitis asociada a la vacunación oral disminuye, al sustituir únicamente las dos primeras dosis de VPO por VPI, pero no desaparece.

En relación con la eliminación de la poliomiélitis en España hay que señalar que el pasado 21 de junio, la Comisión Regional Europea para la Certificación de la Erradicación de la Poliomiélitis declaró libre de poliomiélitis a la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los 51 Estados Miembros, 3 años después de que se comunicara el último caso (26 de noviembre de 1998) en Turquía, en un niño de 2 años que no estaba vacunado. En el resto del mundo la situación ha evolucionado de forma favorable en estos últimos años. En el año 2000 se declararon 719 casos y en 2001, 480 casos de poliomiélitis, y desde 1988 a 2001 se ha observado una reducción de la incidencia del 99,8%²⁵. Esta evolución epidemiológica permite pensar que el objetivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2005 de erradicación de la poliomiélitis en el mundo pueda alcanzarse; para la obtención del certificado en esta fecha es necesario que la enfermedad haya desaparecido 2 años antes.

Unificación de la vacunación frente a la hepatitis B en el lactante

La vacunación antihepatitis B en España se inicia en el recién nacido en la mayor parte de comunidades autónomas y la pauta más habitual es a los 0, 2, 6 meses de edad. En los otros calendarios se inmuniza en los primeros meses de vida, por lo general con el esquema a los 2, 4, 6 meses de edad. Canarias y Cataluña, las dos co-

munidades autónomas donde se vacunaba de hepatitis B de forma sistemática a los preadolescentes (11-12 años), se han incorporado durante el 2002 a la estrategia vacunal durante el primer año de vida, al igual que el resto de comunidades. De esta manera, a los 2 meses de edad, por ejemplo, un lactante debe recibir tres inyecciones (DTPa-Hib, hepatitis B y meningocócica C conjugada), sin la vacuna inactivada de la poliomiélitis. La utilización de la vacuna hexavalente permite reducir a dos el número de pinchazos e incorporar una nueva vacuna parenteral (VPI) al calendario.

En las comunidades que opten por iniciar la vacunación de la hepatitis B en el recién nacido, en la maternidad, por tener esta estrategia bien implantada y por no poder garantizar un cribado sistemático eficaz de la infección por el virus de la hepatitis B en la gestante, se puede continuar la vacunación a los 2 meses de edad, pero sólo se puede utilizar una de las dos especialidades de la vacuna hexavalente (Infanrix Hexa[®])¹⁸. En el recién nacido hijo de madre HB_s Ag-negativa, vacunado, se puede proseguir después con cualquiera de las 2 vacunas (Hexavac[®] o Infanrix Hexa[®]).

Mantenimiento de la pauta de 4 dosis en la inmunización anti-Hib

En alguna comunidad autónoma, al igual que en otros países de Europa, se ha reducido a 3 el número de dosis de vacuna anti-Hib, suprimiendo la dosis de recuerdo o una de las 3 de la primovacuna. La interferencia antigénica que se observa en las vacunas que contienen la DTPa-Hib, con un descenso de la concentración sérica de anticuerpos anti-Hib, en relación con la obtenida cuando las vacunas se administran por separado, no permite aconsejar la disminución del número de dosis en esta inmunización, a pesar de que no ha tenido trascendencia clínica por tener menos eficacia protectora, debido a que la vacuna anti-Hib induce memoria inmunitaria; porque la capacidad funcional de los anticuerpos es igual a la obtenida cuando se inyecta la vacuna Hib por separado y, además, proporciona inmunidad de grupo en la comunidad²⁶⁻²⁸.

Los criterios para evaluar la respuesta al antígeno PRP, que correlacionan las concentraciones de anticuerpos iguales o mayores de 0,15 µg/ml con protección a corto plazo, e iguales o mayores de 1 µg/ml a largo plazo, son marcadores basados en la respuesta a vacunas con polisacáridos no conjugados, que carecen de capacidad para inducir memoria inmunitaria y con menor afinidad de los anticuerpos hacia el antígeno. Se ha demostrado que los niños que responden con bajas concentraciones de anticuerpos anti-PRP después de la serie primaria, desarrollan una importante respuesta *booster* con una dosis de vacuna polisacáridica no conjugada o con una vacuna combinada que lleve en su composición DTPa-Hib, que indica que la memoria inmunitaria ha sido establecida con la serie primaria^{26,27}.

La utilización de la vacuna hexavalente y de la pentavalente (DTPa-VPI-Hib) favorece pues continuar con la pauta vacunal de 4 dosis.

Disminución del número de pinchazos

El número de pinchazos del calendario vacunal, que se ha incrementado en especial durante los primeros 2 años de la vida, disminuye de forma importante con el uso de vacunas combinadas en general, y de la hexavalente en particular, con las ventajas que conlleva para el niño y para los padres. La evolución en España del número de inyecciones, según se utilicen o no vacunas combinadas, se resume en la tabla 1²⁹.

El futuro de la administración no dolorosa de vacunas es la elaboración de vacunas por vía inhalatoria (la antigripal está en fase muy avanzada) o transcutánea, y de nuevas formas de liberación de antígenos, como pueden ser las vacunas comestibles. Entre tanto, las vacunas combinadas son la única forma de no convertir al niño en un "alfiletero" (*pinchushions*)²⁹ y de introducir nuevas vacunas parenterales en el calendario vacunal.

Armonización de los 19 calendarios de vacunaciones sistemáticas existentes en España

Los calendarios de las 17 comunidades autónomas y de las 2 ciudades autónomas, Ceuta y Melilla, se podrán simplificar y unificar en un futuro si se introduce la vacuna hexavalente, con la finalidad de conseguir un único calendario de inmunizaciones sistemáticas. Una de las características que debe reunir un calendario vacunal, además de ser eficaz, sencillo, aceptado, adaptado a las características epidemiológicas y actualizado, es estar unificado para el área geográfica en donde se aplica.

CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS COMBINADAS HEXAVALENTES

El 23 de octubre de 2000 la Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para los medicamentos Hexavac[®] e Infanrix Hexa[®]. La decisión se basó en el informe de evaluación y en el dictamen favorable del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP). Los titulares de la autorización de la comercialización responsables de estos medicamentos son Aventis Pasteur MSD y SmithKline Beecham Biologicals, respectivamente. Las características de ambas especialidades farmacéuticas son las siguientes^{17,18}:

Composición

Hexavac[®]

Cada dosis de 0,5 ml con adyuvante contiene:

Principios activos:

– Toxoide diftérico purificado: igual o superior a 20 UI (30 Lf).

– Toxoide tetánico purificado: igual o superior a 40 UI (10 Lf).

– Toxoide *pertussis* purificado: 25 µg.

– Hemaglutinina filamentosa de *pertussis* purificada: 25 µg.

– Poliovirus tipo 1 inactivado (Mahoney): 40 unidades de antígeno D.

– Poliovirus tipo 2 inactivado (MEF 1): 8 unidades de antígeno D.

– Poliovirus tipo 3 inactivado (Saukett): 32 unidades de antígeno D.

– Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante: 5,0 µg.

– Polisacárido de Hib (polirribosilribitol fosfato), 12 µg conjugado con toxoide tetánico (24 µg).

Excipientes:

Hidróxido de aluminio (0,3 mg como adyuvante) y una solución tampón de fosfato disódico, fosfato monopotásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, trometamol, sacarosa, medio 199 (mezcla compleja de aminoácidos, sales minerales, vitaminas y otros componentes) y agua para inyectables.

Infanrix Hexa[®]

Tras la reconstitución, una dosis (0,5 ml) contiene:

Principios activos:

– Toxoide diftérico: igual o superior a 30 UI.

– Toxoide tetánico: igual o superior a 40 UI.

– Antígenos de *pertussis*:

Toxoide pertúsico: 25 µg.

Hemaglutinina filamentosa: 25 µg.

Pertactina: 8 µg.

– Poliovirus tipo 1 inactivado: 40 unidades de antígeno D.

– Poliovirus tipo 2 inactivado: 8 unidades de antígeno D.

– Poliovirus tipo 3 inactivado: 32 unidades de antígeno D.

– Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante (proteína S): 10 µg.

– Polisacárido de Hib (polirribosilribitol fosfato), 10 µg conjugado con toxoide tetánico (20-40 µg).

Excipientes:

Óxido de aluminio hidratado (0,95 mg como adyuvante), fosfato de aluminio (1,45 mg como adyuvante), lactosa anhidra, cloruro sódico, fenoxietanol, medio 199 conteniendo principalmente aminoácidos, sales minerales, vitaminas y agua para inyectables.

Presentación

Hexavac[®]

Forma farmacéutica: vacuna líquida preparada en jeringa precargada con 0,5 ml de suspensión blanca ligeramente opaca inyectable, para uso inmediato.

Se acompaña de una aguja de 16 mm de longitud. Se debe conservar en nevera, entre +2 y +8 °C (no congelar).

TABLA 2. Pauta vacunal 06565* con vacuna hexavalente y pentavalente en un lactante vacunado de hepatitis B en el período neonatal (calendario de la AEP 2001-2002)

Edad	Vacuna
0 meses	HB
2 meses	DTPa, Hib, HB, VPI, MCC
4 meses	DTPa, Hib, VPI, MCC
6 meses	DTPa, Hib, HB, VPI, MCC
12-15 meses	SRP, varicela
15-18 meses	DTPa, Hib, VPI
3-6 años	DTPa (VPI), SRP
11-12 años	HB (3 dosis), varicela
14-16 años	dTpa

*En el momento actual sólo se puede realizar con Infanrix Hexa®.
El "0" indica HB al nacer.

Infanrix Hexa®

Forma farmacéutica: polvo liofilizado blanco en vial (componente Hib) y suspensión blanca turbia en jeringa precargada (componentes DTPa-VPI-HB) para reconstituir en una suspensión inyectable.

Se acompaña de dos agujas de 16 y 25 mm de longitud para inyectar en niños menores y mayores de 4 meses, respectivamente. Se debe conservar en nevera, entre +2 y +8 °C (no congelar).

Pautas

Las pautas aplicables, según la ficha técnica^{17,18}, a los actuales calendarios vacunales de España son las siguientes:

Hexavac®

Se debe administrar una serie primaria de 3 dosis de 0,5 ml, con un intervalo de uno a 2 meses, comenzando a partir de los 2 meses de edad, y una cuarta o dosis de recuerdo a los 12-18 meses de edad, en función de las recomendaciones oficiales.

Según se indica en la ficha técnica no se ha estudiado la administración posterior de Hexavac® para completar la serie de vacunación de hepatitis B en niños nacidos de madre HBsAg-positivas y que recibieron inmunoglobulina hiperinmune o en niños nacidos de madres de status desconocido. No se debe utilizar Hexavac® como dosis al nacimiento o dosis posteriores durante el primer año de vida, en niños nacidos de madres HBsAg-positivas.

Infanrix Hexa®

Se debe administrar una serie primaria de tres dosis de 0,5 ml, con un intervalo de al menos un mes, comenzando a partir de los 2 meses de edad. Como dosis de recuerdo pueden utilizarse, además del propio Infanrix Hexa®,

las siguientes vacunas: DTPa-VPI-Hib, DTPa-VPI-HB, DTPa-Hib y DTPa.

Cuando se administre una dosis de hepatitis B al nacimiento Infanrix Hexa® puede utilizarse como segunda dosis a los 2 meses (a partir de las 6 semanas de edad). En esta situación en la dosis de los 4 meses se puede utilizar la vacuna pentavalente (DTPa-VPI-Hib).

Diferencias entre las dos vacunas hexavalentes

Las dos vacunas hexavalentes disponibles son diferentes en cuanto a su composición, presentación y pauta de administración.

1. La composición de Infanrix Hexa® tiene dos diferencias importantes en relación a Hexavac®: una cualitativa y otra cuantitativa. La primera se refiere a que es una vacuna tricomponente de *B. pertussis* al contener un tercer antígeno, la pertactina, que aumenta la eficacia de las vacunas de uno o dos componentes, y, además, contiene el doble (10 µg) de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (5 µg en Hexavac®).

2. La presentación de Hexavac® es líquida y está lista para su uso, ya que no requiere reconstitución lo cual representa una gran ventaja. Infanrix Hexa® se presenta con dos agujas de diferente longitud para asegurar la administración intramuscular en función de la edad y del peso del niño. De esta forma disminuye el riesgo de una menor inmunogenicidad y de una mayor reactividad por depósito subcutáneo de la vacuna^{30,31}.

3. La pautas con Infanrix Hexa® permiten utilizarla en un lactante vacunado de hepatitis B en el período neonatal y no requieren administrarla como dosis de recuerdo; en ésta puede utilizarse la pentavalente, es decir, sin la vacuna de la hepatitis B¹⁸.

INTRODUCCIÓN DE LA HEXAVALENTE EN EL CALENDARIO VACUNAL

Con los datos disponibles en la ficha técnica de las dos especialidades farmacéuticas de vacuna hexavalente^{17,18} y de acuerdo con los calendarios de vacunaciones sistemáticas de las comunidades autónomas y el propuesto por el Comité Asesor de Vacunas de la AEP (2001-2002), la introducción de la vacuna combinada hexavalente en el calendario vacunal se puede realizar con las siguientes pautas:

1. Lactante vacunado de hepatitis B en el período neonatal: pauta 06565 (tabla 2). Se administrará la hexavalente a los 2 y 6 meses, y la pentavalente a los 4 y 15-18 meses. La única hexavalente que se puede utilizar en esta pauta es Infanrix Hexa®.

2. Lactante no vacunado de hepatitis B en el período neonatal: pauta 6665 (tabla 3). Se administrará la hexavalente a los 2, 4 y 6 meses, y la pentavalente a los

TABLA 3. Pauta vacunal 6665 con vacuna hexavalente y pentavalente en un lactante no vacunado de hepatitis B en el período neonatal (calendario de la AEP 2001-2002)

Edad	Vacuna
2 meses	DTPa, Hib, HB, VPI, MCC
4 meses	DTPa, Hib, HB, VPI, MCC
6 meses	DTPa, Hib, HB, VPI, MCC
12-15 meses	SRP, varicela
15-18 meses	DTPa, Hib, VPI
3-6 años	DTPa (VPI), SRP
11-12 años	HB (3 dosis), varicela
14-16 años	dTpa

15-18 meses. La única hexavalente que se puede utilizar en esta pauta es Infanrix Hexa®. En este caso también se podría utilizar la pauta 6666, es decir, vacuna hexavalente a los 2, 4, 6 y 15-18 meses con cualquiera de las dos especialidades. Sin embargo, esta pauta puede considerarse como un “derroche innecesario” debido al mayor número de dosis administradas de vacuna de hepatitis B.

La administración simultánea de vacunas hexavalentes con algunas especialidades farmacéuticas de vacuna meningocócica C conjugada, a los 2, 4 y 6 meses de edad, no se recomienda en estos momentos debido a la ausencia de datos sobre la existencia de interacción antigénica entre estas vacunas. En la actualidad están pendientes de publicación los resultados de estos estudios; hasta este momento una pauta recomendable es administrar la vacuna meningocócica a los 3, 5 y 7 meses.

En conclusión, la vacuna hexavalente, como todas las vacunas combinadas en general, permite aumentar el número de enfermedades que se han de prevenir y de vacunas del calendario, mejorar la cobertura vacunal y disminuir el número de pinchazos y el dolor del niño y de los padres.

Abreviaturas de las vacunas

DTPe: difteria-tétanos-tos ferina de célula entera o de pared completa.

DTPa: difteria-tétanos-tos ferina acelular.

dT: toxoide diftérico tipo adulto-tétanos.

dTpa: toxoide diftérico tipo adulto-tétanos-tos ferina acelular con menor cantidad de componente antigénico.

HB: hepatitis B.

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b.

MCC: meningocócica C conjugada.

SRP (triple vírica): sarampión-rubéola-parotiditis.

VPI: antipoliomielítica parenteral de virus inactivados.

VPO: antipoliomielítica oral de virus atenuados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yeh SH, Ward JJ. Strategies for development of combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S5-S9.
2. Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S10-S8.
3. Glodé MP. Combination vaccines: Practical considerations for public health and private practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S19-S22.
4. Feldman S. Interchangeability of vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S23-S9.
5. Yusuf H, Daniels D, Mast EE, Coronado V. Hepatitis B vaccination coverage among United States children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S30-S3.
6. Greenberg DP. Considerations for hepatitis B as part of a combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S34-S9.
7. Halsey NA. Safety of combination vaccines: Perception versus reality. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S40-S4.
8. Sewell EC, Jacobson SH, Weniger BG. “Reverse engineering” a formulary selection algorithm to determine value of pentavalent and hexavalent combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S45-S56.
9. Meyerhoff AS, Weniger BG, Jacobs RJ. Economic value to parents of reducing the pain and emotional distress of childhood vaccine injections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S57-S62.
10. Rennels MB. Combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:255-7.
11. Decker MD, Edwards KM. Combination vaccines: Problems and promise. *J Pediatr* 2000;137:291-5.
12. Zimmerman RK. New generation combination vaccines. *Vaccines: Children & Practice* 2000;3:34-6.
13. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2001-2002. *An Esp Pediatr* 2001;55:30-8.
14. Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staud T, Schödel 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.
15. Schmitt H, Knuf M, Ortiz E, Sängler 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.
16. Arístegui Fernández J. Vacuna hexavalente. Una nueva vacuna combinada. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, editors. *Vacunas 2001*. Barcelona: Prous Science, 2001; p. 165-71.
17. Hexavac®. Ficha técnica, octubre, 2001.
18. Infanrix Hexa®. Ficha técnica, abril 2001.
19. Moraga Llop FA, 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 FA, editors. *Vacunas 2000*. Barcelona: Prous Science, 2000; p. 143-61.
20. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en pediatría. Madrid: Litofinter, 2001; p. 381-405.
21. Pachón del Amo I, Sanz Ortiz MC. Certificación de la erradicación de la poliomiélitis. Sistema de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda. Año 2000. *Bol Epidemiol Sem* 2001;9:77-81.
22. Arístegui J, Rementería J, De Diego P, Fontán G, Madero L. Poliomiélitis asociada a la vacunación, diseminación BCG e inmunodeficiencia combinada severa. Aportación de un caso.

- 1^{er} Congreso de la Asociación Española de Vacunología: Libro de comunicaciones, 2002; p. 63-4.
23. Yoshida H, Horie H, Matsuura K, Miyamura T. Characterisation of vaccine-derived polioviruses isolated from sewage and river water in Japan. *Lancet* 2000;356:1461-3.
 24. CDC. Outbreak of poliomyelitis-Dominican Republic and Haiti, 2000-2001. *MMWR* 2001;50:147-8.
 25. Anónimo. La Región Europea de la OMS es declarada libre de polio. *Bol Epidemiol Sem* 2002;10:73-4.
 26. 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;50:341-5.
 27. Zepp 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 in children primed with a tetanus-conjugate Hib-DTPa-HBV combined vaccine. *Eur J Pediatr* 1997;156:18-24.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. 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). *MMWR* 1999;48 (No. RR-5):1-12.
 29. Moraga Llop FA. Compliance with vaccination schedules: How many shots are too many? *Vaccines: Children & Practice* 2002;5:43-5.
 30. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, McDermott K, Wolland PC, Brakke D, et al. Determination of deltoid fat pad thickness. Implications for needle length in adult immunization. *JAMA* 1997;277:1709-11.
 31. Diggle L, Deeks J. Effect of needle length on incidence of local reactions to routine immunization in infants aged 4 months: Randomized controlled trial. *BMJ* 2000;321:931-4.