

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

Seguridad de las vacunas utilizadas en niños. ¿Los nuevos adyuvantes pueden alterar el equilibrio entre eficacia y toxicidad?

García Sánchez N¹, Hernández Merino A², en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría³

¹Pediatra. CS Delicias Sur. Profesora asociada. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.

²Pediatra. CS La Rivota. Alcorcón. Madrid. Coordinador de la Guía ABE.

³Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, Hernández Merino A, Hernández-Sampelayo Matos T, Merino Moina M, Ortigosa del Castillo L, Ruiz-Contreras J.

Correspondencia: Nuria García Sánchez, nuriagarciasanchez4@gmail.com

Fecha de recepción: : 5 de julio de 2016 • Fecha de aceptación: 6 de julio de 2016

Fecha de publicación del artículo: 13 de julio de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:39.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

García Sánchez N, Hernández Merino A, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Seguridad de las vacunas utilizadas en niños. ¿Los nuevos adyuvantes pueden alterar el equilibrio entre eficacia y toxicidad? Evid Pediatr. 2016;12:39.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:39>.

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

Seguridad de las vacunas utilizadas en niños. ¿Los nuevos adyuvantes pueden alterar el equilibrio entre eficacia y toxicidad?

García Sánchez N¹, Hernández Merino A², en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría³

¹*Pediatra. CS Delicias Sur. Profesora asociada. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.*

²*Pediatra. CS La Rivota. Alcorcón. Madrid. Coordinador de la Guía ABE.*

³*Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Aristegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, Hernández Merino A, Hernández-Sampelayo Matos T, Merino Moína M, Ortigosa del Castillo L, Ruiz-Contreras J.*

Correspondencia: Nuria García Sánchez, nuriagarciasanchez4@gmail.com

Las vacunas suponen uno de los mayores logros en la prevención de enfermedades infecciosas, habiéndose conseguido la erradicación de algunas de ellas, como la viruela, o el control de otras.

La seguridad de las vacunas es materia prioritaria, en especial en el área de la vacunación infantil. En la revisión sistemática realizada por Maglione *et al.* publicada en 2014¹ se analiza la seguridad de las vacunas de uso rutinario en la inmunización de niños hasta los seis años en EE. UU., concluyendo que la aparición de efectos adversos graves es tan poco frecuente que el beneficio que aportan compensa los hipotéticos riesgos.

El objetivo de la vacunación es la generación de una potente respuesta inmune específica frente al antígeno administrado para proporcionar una protección duradera frente a la infección natural y controlar, e incluso erradicar, las enfermedades infecciosas².

El conocimiento de la inmunología de la infección es trascendente por sus implicaciones en el diseño de las vacunas. La respuesta inmune a un agente infeccioso o a una vacuna se divide, en términos generales, en dos fases: la respuesta innata y la adaptativa^{3,4}. Cuando el organismo se expone a una materia extraña, los efectores celulares de la respuesta inmune innata, como macrófagos, linfocitos, neutrófilos, células dendríticas y células NK, son capaces de reconocer estructuras moleculares específicas del patógeno (PAMP), que se unen a los receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PPR) como los *toll-like receptors* (TLR) o los *nod-like receptors* (NLR). De esta forma se reconoce el agente como propio o extraño (amenazante o no). Este tipo de respuesta innata carece de memoria⁴. La activación de las células dendríticas al reconocer los PAMP induce la liberación de citoquinas proinflamatorias y otros mediadores, se produce la activación de células T y el desarrollo de una respuesta adaptativa, bien celular o humoral, que se caracteriza por ser específica y generar memoria inmunológica. En la respuesta adaptativa intervienen los linfocitos T y B. Los linfocitos T cooperadores (*helper*), dependiendo de la exposición a diferentes citoquinas

secretadas por las células dendríticas activadas o por las células NK, antígeno reconocido por las células dendríticas se diferencian en células TH1 (respuestas frente virus y bacterias intracelulares), TH2 (respuestas frente a helmintos y patógenos de las mucosas) y TH17 (respuestas frente a bacterias extracelulares y algunos hongos)⁵.

Conseguir una buena respuesta humoral y sobre todo celular, con memoria inmunológica, es uno de los objetivos más difíciles en la aplicación de las vacunas de uso actual elaboradas, no tanto con agentes completos, vivos o muertos, sino con subunidades, antígenos purificados o recombinantes, etc. Estas nuevas vacunas han resultado más específicas, pero menos inmunógenas, por lo que necesitan componentes denominados adyuvantes, que incrementan la potencia, la calidad y la duración (memoria) de la respuesta inmune⁶.

Ya desde el comienzo de la vacunación se vio la necesidad de potenciar la respuesta inmune de las vacunas aplicadas, mediante el empleo de adyuvantes, palabra que deriva del latín *adjuvare*, que significa ayudar o potenciar. Los adyuvantes son sustancias de estructura química muy variada que se utilizan para reforzar la respuesta inmune contra un antígeno administrado simultáneamente⁷. Fueron usados de forma empírica desde la primera mitad del siglo XX. Se partió de observaciones realizadas por Ramon *et al.* en la década de 1920, posteriormente Glenny y su equipo, en 1926, comprobaron la actividad adyuvante de los compuestos de aluminio como hidróxido o fosfato. Desde entonces los compuestos de aluminio han sido los principales adyuvantes empleados en las vacunas de uso humano⁷.

Entre los diversos tipos de adyuvantes de uso humano de utilización actual, destacan^{8,9}:

- Sales de aluminio. Con mecanismo de acción efecto depósito y algo citolítico. Es poco tóxico, induce una respuesta inmunológica humoral, polarizada hacia Th2, por lo que, aunque es uno de los más utilizados, no es el ideal para la nueva generación de vacunas.

- MF59. Emulsión de aceite en agua que contiene el aceite biodegradable escualeno, componente natural de las membranas celulares. Aumenta la eficiencia de la presentación antigénica y estimula la respuesta inmune mediada por anticuerpos. Se ha utilizado en vacunas frente a la gripe para potenciar la respuesta tanto en ancianos como en niños de diversas edades^{10,11}.
- Monofosforil lípido A (MPL). Deriva de las endotoxinas bacterianas, pero con menor toxicidad que estas. Estimula la polarización de la respuesta inmunológica hacia el tipo Th1. Se emplea en diversas vacunas formando parte de los sistemas adyuvantes AS01, AS02, AS04.
- Sistema adyuvante AS04. Contiene una combinación de adyuvantes, MPL y sales de aluminio. Induce fuertes respuestas protectoras tanto humorales como celulares, de predominio Th1. Tiene un adecuado perfil de seguridad. Se utiliza en la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) Cervarix[®] y en la vacuna contra el virus de la hepatitis B, Fendrix[®], para pacientes dializados.
- Sistema adyuvante AS03. Es una emulsión aceite en agua que contiene escualeno, vitamina E, y otras sustancias. Se ha empleado en la vacuna gripal del virus A/H1N1, Pandemrix[®] y en la del virus gripal A/H5N1 Prepandrix[®].
- Virosomas. Son vesículas esféricas pequeñas que contienen proteínas virales incrustadas en su membrana. Imitan de forma natural la presentación del antígeno. Se utilizan en la vacuna de la hepatitis A, Hepaxal[®], y en la vacuna de la gripe Inflexal[®].

La utilización de adyuvantes en las vacunas se justifica porque permiten⁸ incrementar la respuesta inmune específica cuando se precisa por las características del patógeno (paludismo) o por las características de los sujetos a vacunar, por carecer de una capacidad de respuesta adecuada como en lactantes, niños pequeños, ancianos y personas inmunodeprimidas. Se precisaría menos cantidad de antígeno y reducción de dosis, lo cual permite disponer de mayores unidades de vacunas y aumentar la cobertura, esto es de interés en especial en pandemias gripales. Se podría dirigir la respuesta inmune para lograr mecanismos más efectivos, como respuestas Th1 de tipo celular con memoria inmunológica.

A pesar de estas ventajas, los adyuvantes en las vacunas suponen un motivo de controversia por la preocupación en cuanto a los efectos secundarios, toxicidad y seguridad de su uso. Estos compuestos no pueden ser autorizados por sí mismos, sino como parte de una combinación vacunal. Deberá valorarse la reactogenicidad, posible inicio o agravamiento de enfermedades autoinmunes, o el grupo de entidades agrupados bajo la denominación de síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA), que aún necesita ser comprendida y validada por la comunidad científica, dado el limitado número de casos, su heterogeneidad patogénica y clínica y el elevado tiempo de latencia, que no ha permitido realizar

estudios epidemiológicos que permitan conocer su naturaleza y eventual relación con los adyuvantes^{12,13}. La susceptibilidad genética parece ser un determinante, como se demuestra por la aparición de incremento de casos de narcolepsia en niños nórdicos vacunados de la gripe pandémica con una vacuna adyuvada AS03 influenza A (H1N1) Pandemrix[®], en los que existía una mayor frecuencia del alelo HLA-DQB1*06:02¹⁴.

Entre las características que definirían un adyuvante ideal, la de máxima importancia es la ausencia de toxicidad, en especial en las vacunas de uso pediátrico⁹.

La necesidad de nuevas vacunas frente a paludismo y gripe para ser utilizadas en población infantil ha impulsado al desarrollo de compuestos que utilizan los adyuvantes AS01, AS02, AS03 y MF59. En la revisión sistemática y metanálisis de Stasijns¹⁵ recientemente publicada y con la valoración crítica de este artículo en este mismo número de la revista¹⁶, se puede comprobar que las vacunas para niños menores de diez años, adyuvadas con estos productos, son seguras y eficaces. Como efectos adversos a destacar se ha detectado un incremento del número de meningitis, de diferentes causas, en estudios fase 3 con la vacuna frente a paludismo RTS,S/AS01 en niños de 5-17 meses, estando pendiente de evaluación si este hecho tiene relación causal con la vacuna adyuvada. Asimismo, se detectó una relación temporal entre la vacuna de gripe pandémica adyuvada con AS03 Pandemrix[®] (vacuna hoy en desuso) y el aumento de casos de narcolepsia.

Ningún otro efecto indeseable destacado se ha documentado. El análisis de datos de ensayos clínicos y estudios publicados para la seguridad de vacunas podríamos decir que es un análisis incompleto, pues algunos de los efectos solo se detectarían con el uso masivo de las vacunas y en fase de poscomercialización, por lo que una vigilancia mantenida se impone para garantizar una completa seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, Shanman R, *et al.* Safety of vaccines used for routine immunization of US children: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134:325-37.
2. Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology: adjuvants to improve the immune response. *Vaccine*. 2010;28:C25-36.
3. Moser M, Leo O. Key concepts in immunology. *Vaccine*. 2010;28:C2-13.
4. Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F, Garçon N. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines (Basel)*. 2015;3:320-43.
5. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4+ T cells: differentiation and functions. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:925135.
6. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity*. 2010;33:492-503.

7. Relyveld EH. A History of toxoids. En: Stanley A. Plotkin. History of vaccine development. Filadelfia: Springer; 2011.
8. Batista-Duharte A, Lastre M, Pérez O. Adyuvantes inmunológicos. Determinantes en el balance eficacia-toxicidad de las vacunas contemporáneas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:106-14.
9. Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: current state and future trends. *Immunol Cell Biol.* 2004;82:488-96.
10. Knuf M, Leroux-Roels G, Rümke H, Rivera L, Pedotti P, Arora AK, *et al.* Immunogenicity and safety of cell-derived MF59[®]-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine for children. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:358-76.
11. Ruiz-Aragón J, Grande Tejada AM, Márquez-Peláez S, Molina Linde JM, Yang R. Assessment of the MF59-adjuvanted pandemic influenza A/H1N1 vaccine. Systematic review of literature. *An Pediatr (Barc).* 2013;79:208-17.
12. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011;36:4-8.
13. Meroni P. Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): Old truths and a new syndrome? *J Autoimmun.* 2011;36:1-3.66.
14. Feltelius N, Persson I, Ahlqvist-Rastad J, Andersson M, Arnheim-Dahlström L, Bergman P, *et al.* A coordinated cross-disciplinary research initiative to address an increased incidence of narcolepsy following the 2009-2010 Pandemrix vaccination programme in Sweden. *J Intern Med.* 2015;278:335-53.
15. Stassijns J, Bollaerts K, Baay M, Verstraeten T. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children. *Vaccine.* 2016;34:714-22.
16. Albi Rodríguez MS, Aparicio Rodrigo M. Sin datos a largo plazo, las vacunas con nuevos adyuvantes aumentan discretamente los efectos adversos a corto y medio plazo. *Evid Pediatr.* 2016;12:42.