

268 3105097

TOXOIDES ADSORBIDOS DE LA DIFTERIA Y DEL TÉTANOS Y VACUNA ANTITOSFERÍNICA ACELULAR DTaP

Tripedia®

DESCRIPCIÓN

Tripedia®, toxoides adsorbidos de la difteria y del tétanos y vacuna acelular antitosferínica DTaP para uso intramuscular, es una preparación estéril de toxoides adsorbidos de la difteria y del tétanos, con vacuna acelular antitosferínica en una solución de cloruro sódico isotónico que contiene fosfato sódico para controlar el pH. Después de agitarla, la vacuna es una suspensión blanca homogénea. La vacuna Tripedia es distribuida por Sanofi Pasteur Inc.

Se desarrollan cultivos de *Corynebacterium diphtheriae* en un medio Mueller y Miller modificado¹. Se desarrollan cultivos de *Clostridium tetani* en un medio con base de peptona que contenga extracto bovino. La carne utilizada en este medio procede de los Estados Unidos. Ambas toxinas son desintoxicadas con formaldehído. Los materiales desintoxicados son entonces purificados por separado mediante fraccionación de sulfato amónico seriado y diafiltración.

Se aíslan los componentes de la vacuna antitosferínica acelular de los fluidos del cultivo de la Fase 1, se cultiva *Bordetella pertussis* en un medio Stainer-Scholte² modificado. Tras la depuración por precipitación de sal, ultracentrifugación y ultrafiltración, se combinan las preparaciones que contienen cantidades variables tanto de toxina de la tos ferina (PT) como de hemaglutinina filamentosa (FHA) para obtener una proporción de 1:1 y se tratan con formaldehído para inactivar la PT.

Los toxoides de la difteria y del tétanos son adsorbidos utilizando sulfato potásico de aluminio (alumbre). Se combinan los toxoides adsorbidos con concentrado de tos ferina acelular y se diluyen a un volumen final utilizando solución salina fisiológica con tampón de fosfato estéril.

Se formula cada dosis de 0,5 mL para que contenga 6,7 I.f de toxoide de la difteria y 5 i.f de toxoide del tétanos (ambos toxoides inducen al menos 2 unidades de antitoxina por mL en la prueba de potencia de cobaya), y 46,8 µg de antígenos de la tos ferina. Esto está representado en la vacuna final como aproximadamente 23,4 µg de PT inactivada y 23,4 µg de FHA. El componente de la tos ferina acelular inactivada aporta más de 50 unidades de endotoxinas al contenido de endotoxinas de 1 mL de DTaP. Se evalúa la potencia de los componentes de la tos ferina midiendo la respuesta del anticuerpo a la PT y a la FHA en la rata inmunizada utilizando un sistema ELISA. **Se formula la vacuna sin conservantes, pero contiene una cantidad de traza de timerosal (derivado del mercurio) , (≤ 0,3 µg mercurio/dosis) desde el proceso de fabricación. Cada dosis de 0,5 mL contiene igualmente , mediante ensayo, no más de 0,170 mg de aluminio y no más de 100 µg (0,02%) de formaldehído residual. La vacuna contiene gelatina y polisorbato 80 (Tween-80), que se utilizan igualmente en la producción del concentrado de tos ferina.**

Los concentrados de vacuna antitosferínica acelular (para posterior uso en la fabricación) son producidos por la Fundación de Investigación de Enfermedades Microbianas de la Universidad de Osaka (BIKEN), Osaka, Japón, bajo licencia (US) de los Estados Unidos, y se combinan con los toxoides de la difteria y del tétanos fabricados por Sanofi Pasteur Inc. La vacuna Tripedia es envasada, etiquetada, embalada y distribuida por Sanofi Pasteur Inc.

Cuando se utiliza la vacuna Tripedia para reconstituir ActHIB® [Vacuna conjugada *Haemophilus b.* (Conjugado de Toxoide del tétanos) fabricada por Sanofi Pasteur SA] , la vacuna combinada es TriHIBit®. Cada dosis individual de 0,5 mL de vacuna TriHIBit **únicamente para la cuarta dosis**, se formula para que contenga 6,7 I.f de toxoide de la difteria , 5 I.f del toxoide del tétanos (ambos toxoides inducen al menos 2 unidades de antitoxina por mL en la prueba de potencia de la cobaya), 46,8 µg de antígenos de la tos ferina (aproximadamente 23,4 µg de PT inactivada y 23,4 µg de FHA), 10 µg de *Haemophilus influenzae* purificada tipo b de polisacárido capsular conjugado con 24 µg de toxoide del tétanos inactivado y 8,5% de sacarosa. **(Ver el prospecto en la caja de la vacuna ActHIB).**

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La inmunización simultánea de los bebés y niños contra la difteria, tétanos y tos ferina, ha sido una práctica habitual en los Estados Unidos desde finales de los años 40 y ha desempeñado un papel principal en la marcada reducción de las enfermedades y fallecimientos debido a dichas infecciones.³

Difteria

La *Corynebacterium diphtheriae* puede causar enfermedad localizada y generalizada. La intoxicación sistémica está causada por la exotoxina de la difteria, un metabolito de proteína extracelular de cepas toxigénicas de *C. diphtheriae*.

Ambas cepas toxigénicas y no toxigénicas de la *C. diphtheriae* pueden causar enfermedades, pero solamente las cepas que producen toxina de la difteria causan severas manifestaciones tales como la miocarditis y la neuritis.³

Anteriormente al uso ampliamente extendido del toxoide de la difteria a finales de los años 40, la enfermedad de la difteria era común en los Estados Unidos. Más de 200.000 casos, principalmente entre niños, fueron señalados en 1921. Aproximadamente del 5% al 10% de los casos fueron mortales; las mayores tasas de fallecimiento se situaban entre los muy jóvenes y los ancianos. Más recientemente, los casos de los que se informó de difteria de todos los tipos descendieron de 306 en 1975 a 59 en 1979; la mayoría fueron difteria cutánea de la que se informó en un solo estado. Después de 1979, ya no se tenía que informar de la difteria cutánea.³ Desde 1980 hasta el 2000, se informó de 51 casos de difteria en los Estados Unidos. Durante el período de 1980-1996, se informó de seis casos de fallecimiento por difteria. Se informó de un caso de difteria cada año en 1998-2000 sin fallecimientos.⁴ De los 49 casos señalados de los que se conocían las edades desde 1980, veintisiete (55%) de los casos fueron en personas de ≥ 20 años. La mayoría de los casos se presentaron en personas no inmunizadas o inadecuadamente inmunizadas. Aunque la enfermedad de la difteria es rara en los Estados Unidos, parece ser que la *C. diphtheria* sigue produciéndose en zonas del país con difteria anteriormente endémica.⁵

La difteria sigue presentándose en otras partes del mundo. Una epidemia importante de difteria tuvo lugar en los Nuevos Estados Independientes (NIS) de la anterior Unión Soviética a principios de los 90. En 1994-1995 se informó de la cresta de la epidemia de >98.000 casos y 3.400 fallecimientos en los NIS⁶. Se cree que este brote epidémico se debe a varios factores, incluida la falta de costumbre de inmunización de adultos en estos países.

La inmunización completa reduce sustancialmente el riesgo de desarrollar la difteria y las personas inmunizadas que desarrollen la enfermedad tienen una enfermedad más leve. Tras una inmunización adecuada con toxoide de la difteria, se piensa que la protección dura como mínimo 10 años. La protección contra la enfermedad se debe al desarrollo de los anticuerpos neutralizantes de la toxina de la difteria. Un nivel de antitoxina de la difteria en el suero de 0,01 IU/mL es el nivel más bajo que proporciona cierto grado de protección. Los niveles de antitoxinas de al menos 0,1 IU/mL son generalmente considerados protectores.⁸ No obstante, la inmunización no elimina el transporte de la *C. diphtheriae* a la faringe, nariz o piel.³

Tétanos

El tétanos manifiesta la toxicidad sistémica principalmente por disfunción neuromuscular causada por una potente exotoxina elaborada por *Clostridium tetani*.

Tras el uso habitual del toxoide del tétanos en los Estados Unidos, la ocurrencia de la enfermedad del tétanos disminuyó drásticamente desde 5760 casos señalados en 1947 hasta una media de 50-100 casos señalados anualmente desde mediados de 1970 hasta finales de los 90, hasta 35 casos en 2000⁴. La tasa de casos de fallecimientos disminuyó del 30% hasta aproximadamente el 10% en los recientes años. Durante los años 1982-1998, el 52% de los casos señalados fueron entre personas de 60 años de edad o mayores. De mediados hasta finales de los 90, la distribución por edades de los casos señalados se desvió al grupo de edad más joven, en parte debido a un número creciente de casos entre los usuarios de medicamentos inyectados en California. Las personas de <40 años aumentaron desde el 28% de casos durante 1991-1995 al 42% de casos durante 1996-2000. En los Estados Unidos, el tétanos se presenta casi exclusivamente entre personas sin vacunar o inadecuadamente vacunadas.⁵

Las esporas de *C. tetani* están omnipresentes. Las pruebas serológicas indican que la inmunidad naturalmente adquirida a la toxina del tétanos no se produce en los Estados Unidos. Por lo tanto, la inmunización primaria universal, con el consiguiente mantenimiento de los niveles de antitoxina adecuados por medio de dosis de refuerzo adecuadamente programadas es necesaria para proteger todos los grupos de edades. Tras una inmunización adecuada con toxoide del tétanos, se piensa que la protección persiste durante al menos 10 años³. La protección contra la enfermedad se debe al desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la toxina del tétanos. Un nivel de antitoxina del tétanos en el suero de al menos 0,01 IU/mL, medida por las pruebas de neutralización, se considera el nivel mínimo de protección.^{9,10} Más recientemente, un nivel $\geq 0,1$ a 0,2 IU/mL ha sido considerado protector.¹¹

Tos ferina

La tos ferina es una enfermedad del tracto respiratorio causada por la *Bordetella pertussis*. Este cocobacilo gram-negativo produce una variedad de componentes biológicamente activos. No se conoce bien el papel de los diferentes componentes producidos por *B. pertussis* en la patogénesis o la inmunidad a la tos ferina.¹²

La tos ferina es muy contagiosa (con tasas de crisis de hasta el 100% en personas susceptibles con exposición intensa¹³) y puede causar una enfermedad severa, en particular entre los niños de corta edad. Desde que la tos ferina se volvió una enfermedad de la que había que informar a nivel nacional en los Estados Unidos en 1922, se informó del mayor número de casos de tos ferina en 1934 (aproximadamente 260.000). Tras la introducción y el uso muy extendido de las vacunas DTP antitosferínicas de célula completa (toxoides adsorbidos de la difteria y del tétanos y vacuna acelular antitosferínica - Para uso pediátrico) entre los bebés y los niños de mediados a finales de 1940, la incidencia de la tos ferina disminuyó gradualmente, alcanzando un nivel históricamente bajo de 1.010 casos en 1976¹⁴.

La preocupación por la seguridad de las vacunas DTP antitosferínicas de célula completa animaron a desarrollar vacunas DTaP menos reactogénicas que contengan antígenos purificados de *B. pertussis*. Las vacunas DTaP estuvieron primeramente disponibles para su uso en niños de corta edad en los Estados Unidos en 1996 y han sido habitualmente recomendadas para todas las dosis de series de vacunación para bebés y niños de 6 semanas a < de 7 años desde 1997¹⁵.

La incidencia de la tos ferina entre los niños de entre 6 meses a 4 años siguió estable durante los años 90, sugiriendo que la protección ofrecida por la vacunación había continuado con la introducción de vacunas DTaP^{14,16}. Por el contrario, un aumento de la tos ferina entre los niños demasiado jóvenes para recibir 3 dosis de vacuna que contenía tos ferina sugiere un aumento real de la circulación de la tos ferina¹⁴. La infección atípica, que incluye síntomas no específicos de bronquitis o infección del tracto respiratorio superior, puede presentarse a cualquier edad pero con mayor frecuencia en niños de más edad y adultos, incluyendo algunos que fueron inmunizados anteriormente. En estos casos, puede que no se diagnostique la tos ferina debido a los signos clásicos, en particular el jadeo al inspirar puede estar ausente¹⁷. Los datos de vigilancia desde los años 90 indican un aumento de la tasa de la tos ferina entre los adolescentes y adultos que pueden igualmente desempeñar un papel en la transmisión a niños de corta edad^{5,14}.

De 1997 al 2000, se señalaron 29.134 casos, de una tasa anual media estimada de 2,7 por una población de 100.000¹⁴. De 29.048 casos cuyas edades se conocían, el 29% tenía <1 año, el 12% tenía entre 1 y 4 años, el 10% tenía entre 5 y 9 años, el 29% tenía entre 10 y 19 años y el 20% tenía \geq 20 años¹⁴. Las tasas de incidencia anual media de 1997 al 2000 fueron mayores entre los niños de < 1 año (55,5 casos por una población de 100.000) e inferior en niños de 1 a 4 años (5,5), niños de 5 a 9 años de edad (3,6), personas de 10 a 19 años (5,5) y personas de \geq 20 años (0,8)¹⁴.

La gravedad de la tos ferina sigue siendo mayor en los niños de corta edad. De 7.203 niños de corta edad de < 6 meses, de los que se informó que tenían tos ferina durante el período de 1997-2000, el 63% fue hospitalizado, el 12% tuvo neumonía, el 1,4% tuvo una o varias convulsiones, el 0,2% tuvo encefalopatía y el 0,8% falleció¹⁴.

Eficacia de la vacuna antitosferínica Tripedia

Se realizaron dos estudios clínicos para evaluar la eficacia de la protección del componente de tos ferina acelular de la vacuna Tripedia. Una prueba clínica controlada, al azar, en Suecia evaluó la eficacia después de dos dosis del componente de la tos ferina en niños de 5-11 meses¹⁸. Se realizó un segundo estudio en Alemania utilizando un programa de tres dosis para evaluar la eficacia protectora de la vacuna Tripedia en niños más jóvenes¹⁹.

En 1986-1987, se realizó una prueba de eficacia controlada con placebo, al azar, doble ciego de dos vacunas antitosferínica acelular BIKEN en Suecia. Una de las vacunas era de dos componentes comparables a los componentes de tos ferina acelular contenidos en la vacuna Tripedia. Esta prueba prospectiva utilizó una definición de caso estandarizado y una determinación de caso activo. En esta prueba, 1.389 niños, de 5-11 meses de edad (media de 8,5 meses) recibieron dos dosis de vacuna antitosferínica acelular con 7-13 semanas de diferencia y 954 recibieron un control de placebo. Durante los 15 meses del seguimiento a partir de los 30 días después de la segunda dosis, la tos ferina confirmada por el cultivo (tos de cualquier duración y un cultivo positivo de *B. pertussis*) tuvo lugar en 40 receptores de placebo y 18 de vacuna antitosferínica acelular. La estimación puntual de la eficacia protectora de dos dosis de vacunas fue del 69% (95% CI; 47% a 82%) para todos los casos de tos ferina confirmada en el cultivo con cualquier tos de 1 día o más de duración y el 79% (95% CI; 57% a 90%) utilizando una definición de caso secundario de casos confirmados por el cultivo con tos de más de 30 días de duración¹⁸. En un nuevo análisis de los datos suecos, las estimaciones de eficacia aumentaron con los espasmos al toser y cuando la definición del caso incluía convulsiones y convulsiones más al menos nueve espasmos al toser por día²⁰. Utilizando una definición de caso de 21 días o más de espasmos al toser, confirmada por un cultivo positivo, dio por resultado una estimación de eficacia del 81% (95% CI; 61% a 90%)²⁰.

Utilizando un sistema de información pasiva, un seguimiento no ciego de tres años de duración de los receptores de la vacuna y del placebo de los estudios suecos antes citados mostraron una eficacia post prueba del 77% (95% CI; 65% a 85%) de todos los casos de la tos ferina demostrados por el cultivo y una eficacia del 92% (95% CI; 84% a 96%) para casos demostrados por cultivo con tos de más de 30 días de duración²¹.

Se realizó un estudio de control de casos para evaluar la eficacia de la vacuna Tripedia en Alemania¹⁹. La población del estudio consistía en pacientes de 63 consultas pediátricas que no tenía contraindicaciones a la inmunización contra la tos ferina y se registraron en el estudio en edades de entre 6 y 17 semanas (la gama real de edades en la primera visita fue de hasta 20 semanas para los toxoides adsorbidos de la difteria y del tétanos DT para el grupo de uso pediátrico). Por elección de los padres, los niños de corta edad recibieron vacuna Tripedia o vacuna DTP antitosferínica de célula completa (fabricada por Chiron Behring, Alemania [anteriormente Behringwerke] a la edad de aproximadamente 3, 5 y 7 meses, o DT o no se vacunaron. Se identificaron los casos de tos ferina obteniendo cultivos de *B. pertussis* de todos los pacientes de edades entre los 2 y 24 meses que se presentaron a la consulta del médico al cabo de 7 ó más días de tos. La identificación de los presuntos casos de tos ferina la realizaron los médicos de atención primaria que no desconocían la situación de vacunación de los sujetos. Los casos fueron confirmados por cultivo positivo en el sujeto o por cultivo positivo en el contacto con otras personas en la casa del sujeto. La duración de la tos en los sujetos objeto del estudio se determinó en una visita a la consulta, por teléfono o por visita domiciliaria 21-24 días después de la aparición de la tos.

Controles combinados en cuatro edades fueron seleccionados para cada caso de la misma consulta pediátrica. La selección de controles se realizó sin conocimiento de la situación de vacunación. La vacuna (o no vacuna) y el número de dosis que recibió cada caso y sujeto de control se determinaron posteriormente a partir de los registros médicos.

Con el fin de ajustar las variables que potencialmente lleven a confusión, se obtuvo información sobre sexo, raza, asistencia ambulatoria, visitas rutinarias de bebés, visitas de niños enfermos, situación de vacuna antitosferínica de los hermanos, edades de los hermanos, número de hermanos, asistencia ambulatoria de los hermanos y situación laboral de los padres, a través de entrevistas con los padres. No se obtuvo información del uso de eritromicina para el estudio de la población .

Se registró un total de 16.780 niños de corta edad en el estudio, de los cuales el 74,6% recibió vacuna Tripedia y el 10,9%, 12,5% y 2,1% recibieron vacuna antitosferínica DTP de célula completa, vacuna DT o no se vacunaron, respectivamente, mediante elección no al azar de los padres. Se obtuvo un total de 11.017 cultivos de *B. pertussis* y se identificaron 140 casos

utilizando una definición de caso primario de tos de ≥ 21 días, más el cultivo positivo de *B pertussis* o contacto en casa con una persona con cultivo positivo de tos ferina. De los 140 casos, se realizaron 543 controles. De los 140 casos, 29 (20,7%) recibieron tres dosis de vacuna Tripedia, 5 (3,6%) recibieron dos dosis de vacuna Tripedia, 44 (31,4%) recibieron dos o tres dosis de vacuna DT, 44 (31,4%) recibieron una dosis de vacuna Tripedia, vacuna antitosferínica DTP de célula completa o de vacuna DT, y 18 (13%) no fueron vacunados. De los 543 controles, 175 (32,2%) recibieron tres dosis de vacuna Tripedia, 67 (12,3%) recibieron dos dosis de vacuna Tripedia, 45 (8,3%) recibieron dos o tres dosis de vacuna antitosferínica DTP de célula completa, 73 (13,4%) recibieron vacuna DT, 153 (28,2%) recibieron una dosis de vacuna DT, de vacuna antitosferínica DTP de célula completa o de vacuna Tripedia y 30 (5,5%) no fueron vacunados. Ajustando por edad de los hermanos, la inmunización a la tos ferina de los hermanos por grupo de edades, los hermanos en asistencia ambulatoria, la situación laboral del padre, la eficacia de la vacuna de tres dosis de vacuna Tripedia en comparación con dos o tres dosis de vacuna DT fue del 80% (95% CI; 59% a 90%)².

En un estudio clínico realizado en 65 niños de corta edad en los Estados Unidos y 89 en Alemania, se administró un sólo lote de vacuna Tripedia a la edad de 2, 4 y 6 meses con el fin de comparar las respuestas inmunitarias a PT y FHA. Este estudio mostró que los niños de corta edad de Estados Unidos y Alemania, que recibieron tres dosis de vacuna Tripedia, presentaron niveles similares de anticuerpos a dichos antígenos. El porcentaje de los niños de corta edad que presentaron una respuesta de anticuerpos cuádruple o más, era similar para PT y FHA en ambos grupos.²

Difteria

La eficacia del toxoide de la difteria utilizado en la vacuna Tripedia se determinó sobre la base de los estudios de inmunogenicidad, con una comparación con un correlato serológico de protección (0,01 unidades de antitoxina/mL) establecido por el Panel on Review of Bacterial Vaccines & Toxoids (Comisión de revisión de toxoides y vacunas antibacterianas)¹⁰

Tétanos

La eficacia del toxoide del tétanos utilizado en la vacuna Tripedia se determinó sobre la base de los estudios de inmunogenicidad, con una comparación con un correlato serológico de protección (0,01 unidades de antitoxina/mL) establecido por el Panel on Review of Bacterial Vaccines & Toxoids (Comisión de revisión de toxoides y vacunas antibacterianas)¹⁰

Vacuna Tripedia combinada con vacuna ActHIB (vacuna TriHIBit) por reconstitución

Los estudios clínicos examinaron la respuesta inmunitaria en niños de 15 a 20 meses de edad cuando se utilizó la vacuna Tripedia para reconstituir un vial de monodosis liofilizada de vacuna ActHIB (vacuna TriHIBit). Todos los niños recibieron tres dosis de vacuna conjugada *Haemophilus b* [vacuna ActHIB o HibTITER® (vacuna antidiftérica conjugada *Haemophilus b* Proteína conjugada CRM197 fabricada por Lederle Laboratories)] y tres dosis de vacuna antitosferínica de célula completa DTP a edades de aproximadamente 2, 4 y 6 meses de edad. La Tabla 1 muestra la respuesta de la tos ferina cuando se utilizó vacuna Tripedia para reconstituir la vacuna ActHIB (vacuna TriHIBit) en comparación con las dos vacunas dadas concomitantemente pero en lugares diferentes. En niños que recibieron las vacunas por separado o combinadas, el 100% tuvo una respuesta de anticuerpos al componente PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}^2$. Las respuestas a los toxoides de la difteria y del tétanos fueron ambas similares para niños de los dos grupos².

Tabla 1²

RESPUESTAS INMUNITARIAS EN NIÑOS DE 15 A 20 MESES DE EDAD CUANDO SE COMBINA LA VACUNA TRIPEDIA CON LA VACUNA ActHIB POR RECONSTITUCIÓN (VACUNA TriHIBit) EN COMPARACIÓN CON LAS VACUNAS ADMINISTRADAS POR SEPARADO

GRUPO DE VACUNA N*	ANTERIOR A LA DOSIS		POSTERIOR A LA DOSIS	
	Vacuna TriHIBit 92-93	Por separado 102-103	Vacuna TriHIBit 93	Por separado 98
Anti-PT GMT (unidades ELISA/mL)	26,30	24,56	471,00	363,90
Aumento cuádruple %	-	-	87,00	85,7
Anti-PT GMT (CÉLULA CHO)	33,48	31,78	806,70	701,60
Aumento cuádruple %	-	-	92,3	90,6
Anti-FHA GMT (unidades ELISA/mL)	3,83	3,61	44,68	38,81
Aumento cuádruple %	-	-	68,5**	80,6

* N = Número de niños

** Se desconoce hasta la fecha el significado clínico de la diferencia en el aumento cuádruple del anti-FHA.

Vacunas administradas concomitantemente

En un estudio clínico, niños de corta edad en los Estados Unidos recibieron vacuna Tripedia, vacuna ActHIB y vacuna contra la hepatitis B (Recombinante), fabricadas por Merck & Co, Inc., concomitantemente en lugares separados, y vacuna OPV (vacuna oral de virus de la poliomielitis vivo trivalente) fabricada por Lederle Laboratories. En uno de los grupos de estudio, se administraron la vacuna Tripedia, la vacuna ActHIB y la vacuna OPV en edades de 2, 4 y 6 meses y la vacuna contra la hepatitis B se dio en las edades de 2 y 4 meses. El cien por cien de los 69 niños que recibieron la vacuna Tripedia concomitantemente con la vacuna ActHIB presentaron anticuerpos anti PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$. Los sueros de un subconjunto de 12 niños de corta edad que recibieron vacuna contra la hepatitis B concomitantemente en la edad de 2 y 4 meses mostraron que el 93% tenía valoraciones de anti-HBs de ≥ 10 mIU/mL. Los sueros de un subconjunto de 20 niños de corta edad que recibieron vacuna OPV concomitantemente en las edades de 2, 4 y 6 meses mostraron que el 100% tenía respuestas protectoras neutralizantes de anticuerpos a los tres tipos de virus de poliomielitis.

En los estudios clínicos que evalúan la administración concomitante de la vacuna TriHIBit (vacuna ActHIB reconstituida con vacuna Tripedia) con vacunas contra el sarampión, paperas y rubeola (MMR), fabricadas por Merck & Co., a niños de 15 a 20 meses de edad, los datos sugieren que las vacunas combinadas no interfieren en la inmunogenicidad de la vacuna MMR. Las tasas globales de seroconversión en los niños que recibieron vacuna TriHIBit fueron del 98% (46/47), 98% (42/43) y 96% (43/45) para el sarampión, paperas y rubeola, respectivamente.

No se dispone de datos sobre la administración concomitante de vacuna Tripedia o vacuna TriHIBit (vacuna ActHIB reconstituida con vacuna Tripedia) con vacuna contra la varicela, vacuna del virus de la poliomielitis inactivado (IPV) o vacuna conjugada antineumocócica.

INDICACIONES Y USO

La vacuna Tripedia está indicada para la inmunización activa contra la difteria, el tétanos y la tos ferina como series de cinco dosis en bebés y niños de 6 semanas a 7 años de edad (antes de cumplir los siete años). Debido a los riesgos sustanciales de complicaciones de la tos ferina en niños de corta edad, se recomienda encarecidamente la realización de series de vacunaciones primarias desde edades muy tempranas (ver la sección **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**)³.

Cuando se reconstituye la vacuna ActHIB con vacuna Tripedia (vacuna TriHIBit), las vacunas combinadas están indicadas para la inmunización activa de niños de 15 a 18 meses de edad que hayan sido inmunizados anteriormente contra la difteria, tétanos y tos ferina con tres dosis consistentes en vacuna antitosferínica de célula completa DTP o vacuna Tripedia y tres dosis o menos de vacuna SctHIB dentro del primer año de vida para la prevención de la difteria, tétanos, tos ferina y enfermedades invasivas causadas por *H. Influenzae* tipo b². (**Ver el prospecto en la caja de la vacuna ActHIB**).

Los niños que tengan tos ferina bien documentada (es decir cultivo positivo de *B. pertussis* o un vínculo epidemiológico con un caso de cultivo positivo) deben completar la serie de vacunación al menos con vacuna DT. Algunos expertos recomiendan incluir igualmente el componente de la tos ferina (es decir la administración de la vacuna DTaP). Aunque es probable que enfermar de tos ferina confiera la inmunidad contra la tos ferina, se desconoce la duración de dicha inmunidad.^{15,22}

No debe utilizarse la vacuna Tripedia para el tratamiento de las infecciones por *B pertussis*, *C diphtheriae* ni *C tetani*.

Si se necesita la inmunización pasiva para la profilaxis del tétanos o para el tratamiento de la difteria, debe administrarse ya sea inmunoglobulina antitetánica (humana) (TIG o antitoxina diftérica, respectivamente, según se requiera.^{3,11} (Ver la sección **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

Al igual que cualquier vacuna, la vacunación con vacuna Tripedia no puede proteger el 100% de las personas.

CONTRAINDICACIONES

La hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna es una contraindicación de la vacuna Tripedia (ver la sección **DESCRIPCIÓN**).¹⁵

Está contraindicado el uso de la vacuna Tripedia tras una reacción alérgica seria (por ejemplo, anafilaxis) temporalmente asociada a una dosis anterior de esta vacuna o algún componente de dicha vacuna, incluidos el timerosal y la gelatina. Debido a la incertidumbre de cual de los componentes de la vacuna pudiera ser responsable, no debe realizarse ninguna otra vacunación con ninguno de dichos componentes. Alternativamente, estas personas pueden ser dirigidas a un alergólogo para su evaluación si se contemplan inmunizaciones posteriores.

Además, los siguientes casos son contraindicaciones para la administración de cualquier vacuna que contenga tos ferina, la vacuna Tripedia incluida¹¹.

- Encefalopatía (por ejemplo, coma, nivel de consciencia disminuido, convulsiones prolongadas) dentro de los 7 días de la administración de una dosis de vacuna que contenga tos ferina que no sea atribuible a otra causa identificable;
- Trastornos neurológicos progresivos, incluidos espasmos infantiles, epilepsia incontrolada o encefalopatía progresiva. La vacuna antitosferínica no debe administrarse a personas que presenten estas situaciones hasta que un régimen de tratamiento haya sido establecido y la situación se haya estabilizado.

En casos en los cuales el componente de la vacuna antitosferínica esté contraindicado, debe administrarse la vacuna DT para las dosis restantes del programa de vacunación.

ADVERTENCIA

El tapón del vial contiene goma látex natural seca que puede causar reacciones alérgicas a las personas sensibles al látex.

Si se presentaran algunos de los siguientes casos en relación temporal con la recepción de vacuna antitosferínica de célula completa DTP o de vacuna que contenga componente de tos ferina acelular, la decisión de administrar las siguientes dosis de vacuna Tripedia o de cualquier vacuna que contenga componente de tos ferina deberá basarse en la cuidadosa consideración de los beneficios potenciales y de los posibles riesgos^{15,23}

1. Temperatura de $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ (105°F) dentro de las 48 horas, no atribuible a otra causa identificable.
- Colapso o estado parecido a un shock (episodio hipotónico-hiporeactivo) dentro de las 48 horas.
3. Llanto persistente que dure ≥ 3 horas dentro de las 48 horas
4. Convulsiones con o sin fiebre, que se presenten dentro de los 3 días.

Cuando se tome la decisión de abstenerse de dar el componente de tos ferina, debe continuar la inmunización con vacuna DT³.

Si se presenta el síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas de recibir anteriormente una vacuna que contenía toxoide de tétanos, la decisión de dar dosis posteriores de vacuna Tripedia o de cualquier vacuna que contenga toxoide de tétanos deberá basarse en la cuidadosa consideración de los beneficios potenciales y de los posibles riesgos¹¹.

Debido al riesgo de hemorragia, la vacuna Tripedia no debe darse a niños que tengan algún trastorno de coagulación, incluida la trombocitopenia, que tendría la contraindicación de la inyección intramuscular, o aquellos que estén en tratamiento con anticoagulantes, a menos que el beneficio potencial sea claramente superior al riesgo de la administración. Si se toma la decisión de administrar la vacuna Tripedia en dichos niños, debe hacerse con precaución, adoptando medidas para evitar el riesgo de sangrado y la formación de hematomas después de la inyección.

Una historia familiar de convulsiones o de otros trastornos del sistema nervioso central no es una contraindicación a la vacuna antitosferínica.^{3,11,15,23}

Para los niños que tengan un mayor riesgo de convulsiones que la población en general, puede administrarse un antipirético adecuado en el momento de la vacunación con una vacuna que contenga un componente de tos ferina acelular (la vacuna Tripedia incluida) y durante las 24 horas siguientes de conformidad con la recomendada por la información de prescripción respectiva para reducir la posibilidad de fiebre post vacunación^{11,15}.

Un comité del Instituto de Medicina (IOM) ha concluido que la evidencia es coherente con una relación causal entre la vacuna antitosferínica de célula completa DTP y la enfermedad neurológica aguda y bajo circunstancias especiales, entre la vacuna antitosferínica de célula completa DTP y la enfermedad neurológica crónica dentro del contexto del informe National Childhood Encephalopathy Study (estudio nacional de la encefalopatía de la infancia) (NCES)

^{24,25}. No obstante el comité IOM concluyó que la evidencia era insuficiente para indicar si la vacuna antitosferínica de célula completa DTP aumentaba o no el riesgo global de enfermedad neurológica crónica ²⁵.

La decisión de administrar una vacuna que contenga la tos ferina a niños con trastornos del sistema nervioso central estable debe ser tomada por el médico sobre una base individual, teniendo en cuenta todos los factores importantes y valorando los riesgos y beneficios potenciales para esa persona en particular. El Advisory Committee on Immunization Practices (el comité asesor sobre la práctica de la inmunización) (ACIP) y el Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics (el comité de enfermedades infecciosas de la Academia Americana de Pediatría) (AAP) han publicado directrices para esos niños. ^{15,22,23}. Los padres o tutores deben ser avisados del mayor riesgo potencial implicado (ver la sección **PRECAUCIONES, Información para Receptores de Vacunas y Padres o Tutores**).

El ACIP ha publicado directrices para la vacunación de personas con enfermedad reciente o aguda. ¹¹

Excepto para la reconstitución de la vacuna Tripedia con vacuna ActHIB para la administración de la cuarta dosis a niños de 15-18 meses de edad, la vacuna Tripedia no debe combinarse por reconstitución con ninguna vacuna (ver la sección PRECAUCIONES, apartado Interacción de medicamentos)

PRECAUCIONES

General

El sanitario debe cuidar del uso seguro y eficaz de esta vacuna.

DEBEN ESTAR DISPONIBLES DE INMEDIATO LA INYECCIÓN DE EPINEFRINA (1:1.000) Y OTROS AGENTES Y EQUIPO ADECUADOS POR SI SE PRODUJERA UNA REACCIÓN ANAFILÁCTICA AGUDA DEBIDO A CUALQUIER COMPONENTE DE LA VACUNA.

Antes de inyectar cualquier vacuna, deben tomarse todas las precauciones conocidas para evitar reacciones adversas. El médico debe conocer la bibliografía actual relacionada con el uso de la vacuna en cuestión, incluida la naturaleza de las reacciones adversas que puedan resultar de su uso. Debe revisarse el historial médico del paciente respecto a la posible sensibilidad y a cualquier reacción adversa anterior a la vacuna o vacunas similares, la posible sensibilidad a la goma de látex natural seco (ver la sección **ADVERTENCIAS**), la historia de la inmunización anterior y el estado de salud actual (ver la sección de **CONTRAINDICACIONES**). La respuesta esperada a la vacuna Tripedia puede que no se obtenga en las personas con inmunosupresión. La vacuna Tripedia no está contraindicada para su uso en personas con infección por VIH ^{11,26}.

Debe asegurarse con especial cuidado que la inyección no penetre en un vaso sanguíneo.

Deben utilizarse una jeringa y aguja estériles aparte o una unidad estéril de un solo uso para cada paciente para evitar la transmisión de agentes infecciosos por la sangre de una persona a otra. Las agujas no deben ser reutilizadas sino eliminadas de conformidad con las directrices para residuos peligrosos para el medio ambiente.

Información para receptores de vacunas y padres/tutores

Antes de administrar esta vacuna, el personal sanitario debe informar a los padres, tutores u otros adultos responsables los beneficios y riesgos de la vacuna y de la importancia de completar la serie de inmunización salvo que exista una contraindicación a seguir adelante con la inmunización. (ver las secciones **REACCIONES ADVERSAS** y **ADVERTENCIAS**).

El médico debe informar a los padres o tutores sobre la posibilidad de reacciones adversas que se han asociado temporalmente con la vacuna Tripedia y otras vacunas que contenían componentes similares. El sanitario debe facilitar las Vaccine Information Statements (manifestaciones de información sobre la vacuna) (VISs) exigidas por la Ley Nacional de Daños por Vacunas en la Infancia de 1986 que debe entregarse con cada inmunización. Los padres o tutores deben recibir instrucciones de informar a su médico de cualquier reacción adversa.

ES DE EXTREMA IMPORTANCIA QUE CUANDO UN NIÑO VUELVA PARA RECIBIR LA SIGUIENTE DOSIS DE LA SERIE, SE LES PREGUNTE A LOS PADRES SOBRE LA OCURRENCIA DE CUALQUIER SÍNTOMA Y/O SIGNOS DE REACCIÓN ADVERSA DESPUÉS DE LA DOSIS ANTERIOR DE LA MISMA VACUNA (VER LAS SECCIONES CONTRAINDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS)

Los sanitarios deben informar de los efectos adversos resultantes de la inmunización al Sistema de Información de Efectos Adversos relacionados con la Vacuna (VAERS). (Ver la sección **REACCIONES ADVERSAS**, apartado **Información de Efectos adversos**).

Interacción de medicamentos

Excepto para la combinación de la vacuna Tripedia con la vacuna ActHIB (vacuna TriHIBit), la vacuna Tripedia NO debe combinarse mediante reconstitución con ninguna vacuna. Como pruebas clínicas recientes en niños de menos de 15 meses de edad han indicado que la combinación de la vacuna Tripedia con la vacuna ActHIB (vacuna TriHIBit), puede inducir a una respuesta inmunitaria inferior al componente de la vacuna Hib que la vacuna ActHIB dada por separado, NO debe utilizarse esta combinación en niños para las tres primeras dosis. La vacuna Tripedia combinada con la vacuna ActHIB (vacuna TriHIBit) solamente debe utilizarse para la dosis de refuerzo a la edad de 15 a 18 meses.

Para mayor información relacionada con la administración concomitante de la vacuna Tripedia con otras vacunas, ver las secciones **FARMACOLOGÍA CLÍNICA** y **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**.

Las terapias inmunosupresoras, incluidas las irradiaciones, antimetabolitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos y corticosteroides (utilizados en dosis mayores que las fisiológicas), pueden reducir la respuesta inmunitaria a las vacunas^{11,26}.

Si la vacuna Tripedia ha sido administrada a personas que siguen una terapia inmunosupresora, inyección reciente de inmunoglobulina o que tengan trastornos de inmunodeficiencia, puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de fertilidad

No se ha evaluado la vacuna Tripedia en lo referente a su potencial carcinogénico o mutagénico o alteración de la fertilidad.

Gestación Categoría C

No se han realizado estudios sobre reproducción animal con la vacuna Tripedia. No se conoce si la vacuna Tripedia puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a la capacidad de reproducción. La vacuna Tripedia NO está indicada para mujeres en edad fértil.

Uso pediátrico

NO SE HAN ESTABLECIDO LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA VACUNA TRIPEDIA EN NIÑOS MENORES DE SEIS SEMANAS (VER LA SECCIÓN **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**)

ESTA VACUNA NO ESTÁ RECOMENDADA PARA PERSONA DE 7 AÑOS O MÁS. Para personas de 7 años o más, debe utilizarse la vacuna de toxoides adsorbidos del tétanos y de la difteria para adultos (Td) .

Uso geriátrico

La vacuna Tripedia NO está indicada para adultos.

REACCIONES ADVERSAS

Más de 3.000 niños en los Estados Unidos y 12.000 en Alemania recibieron una o más dosis de vacuna Tripedia como parte de la serie de inmunización en pruebas clínicas realizadas por el patrocinador y los National Institutes of Health (Institutos nacionales de Salud) (NIH). Un subconjunto de más de 1.000 niños en Alemania y Estados Unidos fueron controlados para observar efectos adversos a lo largo de cuatro dosis sucesivas de vacuna Tripedia. Un subconjunto de 580 niños alemanes fue controlado para observar efectos adversos a lo largo de cinco dosis sucesivas de vacuna Tripedia.

Más de 400 niños que habían recibido tres dosis de vacuna antitosferínica de célula completa DTP fueron evaluados para observar efectos adversos tras la dosis de refuerzo de la vacuna Tripedia entre los 15 a 20 meses de edad.

En una prueba de comparación doble ciego en los Estados Unidos, 673 niños fueron escogidos al azar para que recibieran 3 dosis de vacuna Tripedia o la vacuna antitosferínica de célula completa DTP de Sanofi Pasteur Inc. (**TABLA 2**)². Se dispone de datos de seguridad para 672 niños, incluidos 505 que recibieron la vacuna Tripedia y 167 que recibieron la vacuna antitosferínica de célula completa DTP. Tras las tres dosis, las tasas de todas las reacciones locales señaladas, fiebre >101°F, irritabilidad, somnolencia y anorexia fueron sustancialmente inferiores en los receptores de vacuna Tripedia. Las tasas de reacciones generalmente tuvieron su cresta dentro de las primeras veinticuatro horas y disminuyeron sustancialmente durante los dos días siguientes.^{2, 27,28}

TABLA 2²

EFFECTOS ADVERSOS QUE OCURREN DENTRO DE LAS 72 HORAS DESPUÉS DE LAS TRES PRIMERAS DOSIS DE VACUNA TRIPEDIA O DE VACUNA ANTITOSFERÍNICA DE CÉLULA COMPLETA DTP DADA A NIÑOS DE 2 A 6 MESES DE EDAD

EFECTO	FRECUENCIA					
	REACCIÓN VACUNA TRIPEDIA %			REACCIÓN VACUNA ANTITOSFERÍNICA DE CÉLULA COMPLETA DTP %		
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
Nº de Niños ⁺	505	499	490	167	159	152
Local						
Eritema*	9,0	9,8	16,9	28,3	32,9	32,9
Eritema>1**	1,2	1,8	2,2	7,8	8,4	7,4
Tumefacción*	6,4	4,5	6,5	28,3	23,9	27,5
Tumefacción>1**	1,4	0,6	1,0	12,7	11,0	11,4
Dolor a la presión*	11,8	6,7	7,1	50,6	44,2	42,6
Sistémico						
Fiebre>101°F (rectal)*	0,4	1,6	3,5	3,6	7,5	11,2
Irritabilidad*	35,3	30,1	27,1	72,9	71,8	57,7
Somnolencia*	39,4	17,6	15,9	59,6	45,2	25,5
Anorexia*	6,0	5,3	5,7	26,5	20,0	18,8
Vómito	6,0**	5,5	3,7	10,8	7,1	2,7
Llanto agudo	2,4	1,0	1,4	10,8	5,8	3,4
Llanto persistente	0,2	0,2	0,8	3,0	1,3	2,0

* $p < 0,01$ en comparación con la vacuna antitosferínica de célula completa DTP para todas las dosis.

** $p < 0,05$ en comparación con la vacuna antitosferínica de célula completa DTP

⁺ Para algunos efectos adversos no se disponía de información para un pequeño número de niños de corta edad.

Los datos de efectos adversos para las Tablas 2-9 fueron recogidos activamente utilizando diarios de pacientes, seguimiento por teléfono y/o interrogando a los padres en las visitas al consultorio. Se registraron todos los datos en modelos para informes estandarizados.

Se observó una reducción similar de efectos adversos en la prueba de comparación doble ciego al azar realizada en los Estados Unidos por el NIH cuando se comparó con la vacuna Tripedia con la vacuna antitosferínica de célula completa DTP de Lederle Laboratories (**TABLA 3**)²⁹. Cada punto de datos presentado en la Tabla 3 es un resumen de la frecuencia de las reacciones tras cualquiera de las tres dosis de inmunización primaria. Las reacciones adversas locales que incluyen dolor, eritema, tumefacción y reacciones sistémicas tales como fiebre, anorexia, vómito, somnolencia y agitación pueden haber ocurrido tras una cualquiera de las tres vacunaciones primarias.

TABLA 3²⁹

PORCENTAJE DE NIÑOS DE CORTA EDAD DE LOS QUE SE SEÑALÓ QUE HABÍAN TENIDO LA REACCIÓN INDICADA EN LA TERCERA TARDE DESPUÉS DE CUALQUIERA DE LAS TRES PRIMERAS DOSIS DE LA VACUNA TRIPEDIA O DE LA VACUNA ANTITOSFERÍNICA DE CÉLULA COMPLETA DTP

	N¶	ERITEMA	TUMEFACCIÓN	DOLOR ⁺	FIEBRE* >101° F	ANOREXIA	VÓMITO	SOMNOLENCIA	AGITACIÓN ⁺⁺
Vacuna Tripedia	135	32,6**	20,0**	9,6**	5,2**	22,2**	7,4	41,5**	19,3**
Vacuna antitosferínica de célula completa DTP	371	72,7	60,9	40,2	15,9	35,0	13,7	62,0	41,5

* Temperaturas rectales

** p<0,01 cuando se compara con la vacuna antitosferínica de célula completa DTP

+ Moderado o severo = llora y protesta al tacto o cuando se mueve la pierna

++ Moderado o severo = llanto prolongado o persistente que no puede ser confortado y se niega a jugar

¶ Número de niños de corta edad

En una prueba multicentros realizada por NIH en los Estados Unidos, la frecuencia de las reacciones adversas tras cada dosis en niños que recibieron únicamente vacuna Tripedia está representada en la Tabla 4^{2,29,31}. De los 135 niños de corta edad que recibieron vacuna Tripedia a la edad de 2, 4 y 6 meses, un subconjunto de 82 recibió una cuarta dosis de vacuna Tripedia y un subconjunto de 18 recibió una quinta dosis de vacuna Tripedia. Se observó una tendencia hacia una mayor frecuencia de enrojecimiento y de tumefacción en las siguientes dosis.

TABLA 4^{2,29,31}

**EFFECTOS ADVERSOS (%) QUE OCURREN DENTRO DE LAS 72 HORAS
DESPUÉS DE LAS DOSIS 1 A 5 DE LA VACUNA TRIPEDIA EN NIÑOS
QUE RECIBIERON VACUNA TRIPEDIA PARA TODAS LAS DOSIS**

EFECTO	PRIMARIA (N = 135 NIÑOS DE CORTA EDAD)			REFUERZO (N= 82 NIÑOS (N = 18 NIÑOS))	
	DOSIS 1 2 meses	DOSIS 2 4 meses	DOSIS 3 6 meses	DOSIS 4 15 a 20 meses	DOSIS 5 4 a 6 años
Local					
Enrojecimiento					
Cualquiera	12,6	12,7	19,1	17,1	33,3
>20 mm	2,2	0	3,8	NA ⁺⁺	22,2 ⁺⁺
Tumefacción					
Cualquiera	8,8	8,2	10,7	15,9	27,8
>20 mm	0,7	0,7	3,1	NA ⁺⁺	16,7 ⁺⁺
Dolor	8,1	3,7	2,3	7,3	11,1
Sistémico					
Fiebre > 101° F ⁺	0,7	1,4	3,1	2,4	5,6
Anorexia	8,1	9,7	9,9	8,5	0
Vómito	5,2	1,5	2,3	2,4	0
Somnolencia	28,9	17,9	4,6	6,1	5,6
Irritabilidad ^{**}	8,1	7,4	7,6	3,7	0

* Moderado o severo = llora o protesta al tacto o cuando se mueve el miembro

** Moderado o severo = llanto prolongado o persistente que no puede ser confortado y se niega a jugar

+ Temperaturas rectales para series primarias, temperaturas orales para la Dosis 4 y la Dosis 5. Se informa de la Dosis 5 como $\geq 100,1^{\circ}$ F

++ Post dosis 4, no se disponía del porcentaje de enrojecimiento o tumefacción >20 mm; post dosis 4, 1,2% de los sujetos tenían enrojecimiento >50 mm, y 3,8% tenían tumefacción >50 mm³⁰. Post dosis 5, 5,6% de los niños tenían enrojecimiento >50 mm y ninguna tenía tumefacción que excediera 50 mm³¹.

Un subconjunto de niños que participó en un estudio alemán de eficacia de la vacuna fue vacunado con una cuarta dosis consecutiva de vacuna Tripedia en el estudio 192-2923-01 (TABLA 5). Se obtuvieron los datos sobre la frecuencia de las reacciones locales y sistémicas durante 72 horas después de la vacunación de un diario facilitado a los padres en el momento de la vacunación y que devolvieron por correo al investigador .

TABLA 5²

FRECUENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS QUE OCURRIERON DENTRO DE LOS TRES DÍAS SIGUIENTES A LA VACUNACIÓN CON VACUNA TRIPEDIA EN NIÑOS DE 15 A 18 MESES DE EDAD QUE ANTERIORMENTE RECIBIERON TRES DOSIS DE VACUNA TRIPEDIA

EFECTO	Prueba 192-2923-01* 4 ^a dosis 1.010 sujetos
Reacción local	
Cualquiera	481/1008 (47,7%)
Enrojecimiento	
cualquier tamaño	390/1007 (38,7%)
<2,5 cm	257/1007 (25,5%)
>2,5 cm	133/1002 (13,3%)
Tumefacción, cualquier tamaño	218/1004 (21,7%)
Dolor	214/1002 (21,4%)
Reacciones sistémicas	
Temperatura >100,4 ^o F**	242/968 (25%)
Irritable	250/1005 (24,9%)
Falta de apetito	146/1003 (14,6%)
Llanto persistente > 3 horas	8/1005(0,8%)

* Subconjunto de 12.514 sujetos que recibieron tres dosis de vacuna Tripedia en un estudio de control de casos alemán de eficacia de la vacuna.

** Temperaturas medidas oralmente.

Se dispone de datos de seguridad adicionales de un estudio abierto de los Estados Unidos de niños de edades de 15 a 20 meses que habían recibido anteriormente tres dosis de vacuna Tripedia (n=109) o de vacuna antitosferínica de célula completa DTP (n)30³². Se presentan las tasas de reacción en la Tabla 6.

TABLA 6^{2,32}

EFFECTOS ADVERSOS (%) QUE OCURRIERON DENTRO DE LAS 72 HORAS SIGUIENTES A LA VACUNACIÓN CON VACUNA TRIPEDIA EN NIÑOS DE 15 A 20 MESES DE EDAD QUE RECIBIERON TRES DOSIS ANTERIORES DE VACUNA TRIPEDIA O TRES DOSIS DE VACUNA ANTITOSFERÍNICA DE CÉLULA COMPLETA DTP

	N*	ERITEMA ≥ 1 PULGADA	TUMEFACCIÓN ≥ 1 PULGADA	DOLOR	TEMPERATURA ≥ 101 ^a F**	IRRITABILIDAD
Vacuna Tripedia Sensibilizada	109	30,3	29,4	19,3	5,5	19,3
Vacuna antitosferínica de célula completa DTP Sensibilizada	30	23,3	20,0	10,3	3,3	13,3

* N = Número de niños

** Temperaturas medidas rectalmente

La frecuencia de los efectos adversos siguientes a la quinta dosis consecutiva de vacuna Tripedia administrada a niños alemanes de 4 a 6 años de edad está representada en la Tabla 7. Este estudio de quinta dosis fue un estudio abierto que registró 580 sujetos de 24 lugares. Estos sujetos fueron reclutados entre sujetos que habían participado en el estudio de control de caso de la eficacia de la vacuna Tripedia en el cual más de 12.000 niños recibieron tres dosis de vacuna Tripedia. En el estudio de la quinta dosis, se recogió información sobre las reacciones sistémicas y locales en modelos de diarios durante 3 días siguientes a la vacunación para todos los sujetos y durante 14 días siguientes a la vacunación para un subconjunto de 241 sujetos. Para 490 sujetos, los tamaños reales de reacciones locales >5 cm, tal como midieron los padres, estuvo igualmente documentado en los modelos de diario. Las reacciones locales, incluidas las medidas como ≥ 11 cm, normalmente tenían su inicio dentro de los tres primeros días siguientes a la vacunación y generalmente se resolvieron dentro de los cinco días. Tres sujetos tuvieron una reacción local que duró más de 21 días - un sujeto tuvo tumefacción durante 25 días, un sujeto tuvo enrojecimiento durante 26 días, y un sujeto tuvo enrojecimiento durante 28 días. Veintiocho (4,8%) de 580 sujetos tuvieron enrojecimiento y/o tumefacción que llevaron a una consulta médica, No se ha informado de secuelas permanentes asociadas a cualquier reacción local. Se informó que treinta y dos de los 490 sujetos (6,5%) tenían tumefacción de ≥ 11 cm, incluidos 14 sujetos (2,9%) de los que se informó que tenían tumefacción en la totalidad del brazo. No se pidió específicamente la tumefacción de la totalidad del brazo. De los 32 sujetos con tumefacción de los que se informó de ≥ 11 cm, 19 informaron igualmente de dolor, 30 tenían enrojecimiento y 2 tenían fiebre > 38°C. Todos los casos de tumefacción ≥ 11 cm se resolvieron espontáneamente sin tratamiento, excepto los pocos sujetos que fueron tratados con bolsas frías. Los sujetos del estudio de la quinta dosis no son necesariamente un subconjunto de los 1.000 niños alemanes de los que se disponen datos de seguridad tras la cuarta dosis de vacuna Tripedia (TABLA 5). No obstante, los niños en ambos estudios de cuarta y quinta dosis fueron reclutados entre sujetos que habían participado en el estudio de control de casos alemán. Los datos disponibles de estos estudios sugieren un aumento de la frecuencia y severidad de las reacciones locales tras la quinta dosis sucesiva de la vacuna Tripedia en comparación con la cuarta dosis.² Los datos de seguridad adicionales de 96 niños norteamericanos que recibieron una quinta dosis de vacuna Tripedia tras las cuatro dosis anteriores de vacuna Tripedia o de vacuna Tripedia combinada con vacuna ActHIB (vacuna TriHIBit) demostraron igualmente un aumento de la frecuencia y severidad de las reacciones locales tras la quinta dosis en comparación con las tres primeras dosis²

TABLA 7²

EFFECTOS ADVERSOS (%) QUE OCURRIERON DENTRO DE LAS 72 HORAS SIGUIENTES A UNA QUINTA DOSIS DE VACUNA TRIPEDIA * EN NIÑOS ALEMANES DE EDADES DE 4 A 6 AÑOS QUE ANTERIORMENTE HABÍAN RECIBIDO CUATRO DOSIS DE VACUNA TRIPEDIA**

EFECTO	PORCENTAJE ⁺ (N = 490-580)
Local	
Enrojecimiento (cualquiera)	59,8
>5,0 cm	31,0
≥ 11,0 cm	6,1
Tumefacción (cualquiera)	61,4
>5,0 cm	25,0
≥ 11,0 cm	6,5
Dolor/dolor a la presión ⁺⁺	20,5
Sistémico	
Fiebre > 100,4° F [¶]	3,8
Pérdida del apetito	7,3
Vómito	2,2
Somnolencia	15,5
Agitación [§]	5,9

* Nota: un niño fue una violación del protocolo ya que había recibido anteriormente cuatro dosis de vacuna de célula completa DTP

** Estos sujetos son un subconjunto de 12.514 sujetos que habían recibido las tres primeras dosis de vacuna Tripedia en el estudio alemán de control de casos de eficacia de vacuna.

+ Enrojecimiento ≥ 11 cm y tumefacción ≥ 11 cm disponible para 490 sujetos e información sobre otras reacciones disponible para 580 sujetos.

++ Moderado o severo = llanto o protesta al tacto o llanto cuando mueve el brazo.

¶ Temperaturas medidas oralmente

§ Moderado o severo = irritabilidad prolongada, llanto ocasional y se niega a jugar o bien irritabilidad prolongada, llanto frecuente, descanso en la cama.

La Tabla 8 detalla la frecuencia de los efectos adversos en 372 niños norteamericano que recibieron vacuna Tripedia a la edad de 15 a 20 meses y 240 niños norteamericanos que recibieron vacuna Tripedia a la edad de 4 a 6 años en el estudio realizado de 1989 a 1990. Estos niños habían recibido anteriormente tres o cuatro dosis de vacuna antitosferínica de célula completa DTP a la edad de aproximadamente 2, 4, 6 y 18 meses.²

TABLA 8²
EFFECTOS ADVERSOS (5) QUE OCURRIERON DENTRO DE LAS 72 HORAS SIGUIENTES A LAS INMUNIZACIONES CON VACUNA TRIPEDIA DADA A LAS EDADES DE 15 A 20 MESES Y 4 A 6 AÑOS EN NIÑOS QUE HABÍAN RECIBIDO TRES O CUATRO DOSIS DE VACUNA ANTITOSFERÍNICA DE CÉLULA COMPLETA DTP.

EFFECTO	15 A 20 MESES TRES DOSIS ANTERIORES DE VACUNA ANTITOSFERÍNICA DE CÉLULA COMPLETA DTP REACCIÓN (%) (N = 372 NIÑOS)	4 A 6 AÑOS CUATROS DOSIS ANTERIORES DE VACUNA ANTITOSFERÍNICA DE CÉLULA COMPLETA DTP REACCIÓN (5) (N = 240 NIÑOS)
Local		
Eritema*	18,3	31,3
Tumefacción**	10,8	27,9
Dolor a la presión	14,2	46,2
Sistémico		
Fiebre > 101°F ⁺	4,7	4,8
Diarrea	6,3	0,8
Vómito	2,2	1,7
Anorexia	7,8	5,4
Somnolencia	12,4	15,0
Irritabilidad	21,2	15,8
Llanto estridente inhabitual	1,1	NA

* Incluye todas las ocurrencias de eritema

** Incluye todas las ocurrencias de tumefacción

NA Datos no recogidos para este grupo de edades

+ Temperaturas medidas rectalmente para niños de 15 a 20 meses de edad y medida oralmente para niños de 4 a 6 años de edad.

Cuando se utilizó vacuna Tripedia para reconstituir vacuna ActHIB (vacuna TriHIBit) y se administró a niños de 15 a 20 meses de edad que habían recibido 3 dosis anteriores de vacuna antitosferínica de célula completa DTP, el perfil de experiencia adversas sistémica era comparable a aquel que se observó cuando se daban las dos vacunas por separado. Se observó un aumento de las tasas de reacciones locales menores dentro del período de 24 horas después de la inmunización cuando se comparaba con la vacuna Tripedia y la vacuna ActBIB administradas por separado. No obstante, las tasas de efectos adversos locales de las vacunas combinadas eran comparables cuando se tenía en cuenta las reacciones observadas en el lugar de la vacuna ActHIB². (**Ver el prospecto en la caja de la vacuna ActHIB**)

Los resultados de un estudio clínico no controlado, abierto, de 2.457 niños norteamericanos objetivo para evaluar los efectos adversos severos menos y mas comunes siguientes a tres dosis de vacuna Tripedia en la serie primaria están representados en la Tabla 9. Se recogieron los datos por entrevista a los padres en las visitas siguientes de inmunización, revisión de gráficas y llamadas telefónicas a los padres, 60 días después de la tercera dosis.

TABLA 9²

**EFFECTOS ADVERSOS MODERADAMENTE SEVEROS QUE OCURRIERON
DENTRO DE LAS 48 HORAS SIGUIENTES A LA VACUNACIÓN CON
VACUNA TRIPEDIA A LA EDAD DE 2, 4 Ó 6 MESES (N = 7.102 DOSIS)**

EFFECTO	NÚMERO	TASA/1.000 DOSIS
Fiebre $\geq 105^{\circ}$ F	2	0,28
Episodio Hipotónico/ Hiporeactivo	1	0,14
Llanto persistente ≥ 3 horas	4	0,56
Convulsiones*	0	0

* No se observó un episodio de convulsión entre las 48 y las 72 horas

Se desconocen de momento las frecuencias de experiencias adversas que sean más serias y menos comunes que las señaladas en la Tabla 9.

En el estudio alemán de eficacia de control de casos que registró 16.780 niños de corta edad, de los cuales 12.514 recibieron 41.615 dosis de vacuna Tripedia, las tasas de hospitalización y de fallecimientos fueron similares entre los receptores de vacuna Tripedia y los de vacuna DT. Los efectos adversos fueron controlados mediante información espontánea de los padres y de un historial médico obtenido en cada vacunación siguiente. Los efectos adversos (tasas por 1.000 dosis) que ocurrieron dentro de los 7 días siguientes a la vacunación con vacuna Tripedia incluían: el llanto inhabitual (0,96), el llanto persistente > 3 horas (0,12), las convulsiones febriles (0,05), las convulsiones sin fiebre (0,02) y los episodios hipotónicos/hiporeactivos (0,05)².

En la prueba de eficacia sueca en la cual 1.419 receptores recibieron los componentes de la tos ferina en la vacuna Tripedia, se produjeron tres fallecimientos debidos a infecciones bacterianas invasivas. La investigación adicional reveló que no había evidencia de relación causal entre la vacunación y la resistencia alterada a la enfermedad invasiva causada por bacteria encapsulada³³. Aunque no se pueda descartar la hipótesis de que dos variables estén relacionados en la prueba sueca, los fallecimientos debidos a infecciones bacterianas invasivas han sido controlados en otras pruebas. Contrariamente a la prueba sueca, en el estudio alemán de control de casos y en el estudio norteamericano de seguridad abierto, 14.971 niños de corta edad recibieron vacuna Tripedia y no se señaló ningún fallecimiento debido a infecciones bacterianas invasivas.

En el estudio alemán de control de casos y en el estudio norteamericano de seguridad abierto en los cuales 14.971 niños de corta edad recibieron vacuna Tripedia, se informó de 13 fallecimientos en los receptores de vacuna Tripedia. Las causas de fallecimiento incluían siete SIDS y uno de cada uno de los siguientes: enteritis, síndrome Leigh, síndrome adrenogenital, paro cardíaco, accidente de carretera y ahogamiento accidental. Todos estos acontecimientos ocurrieron más de dos semanas después de la inmunización². La tasa de SIDS observada en el estudio alemán de control de casos fue de 0,4/1.000 niños vacunados. La tasa de SIDS observada en el estudio norteamericano de seguridad abierto fue de 0,8/1.000 niños vacunados y la tasa señalada para SIDS en los Estados Unidos de 1985 a 1991 fue de 1,5/1.000 nacimientos.³⁴ Ocasionalmente solamente, algunos casos de SIDS pueden ser posibles tras recibir vacunas antitosoferínicas de célula completa DTP³⁵ o DTaP.

Reacciones adversas adicionales:

. Como con otras vacunas que contienen aluminio, un nódulo puede ser palpable en el lugar de la inyección durante varias semanas. Se ha señalado la formación de absceso estéril en el lugar de la inyección.^{3,36}

- Se ha señalado raras veces una reacción anafiláctica (es decir urticaria, tumefacción de la boca, dificultad respiratoria, hipotensión o shock) tras recibir preparaciones que contenían antígenos de difteria, tétanos y/o tos ferina.³

- Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus, caracterizadas por reacciones severas locales (que se iniciaban generalmente 2-8 horas después de una inyección), tras recibir toxoide del tétanos.

- Se han señalado unos pocos casos de mononeuropatía periférica y de mononeuropatía craneal tras la administración de toxoide del tétano aunque la evidencia disponible es inadecuada para aceptar o rechazar una relación causal.³⁷

- Una revista del Instituto de Medicina (IOM) encontró una evidencia para una relación causal entre el toxoide del tétanos y ambas amiotrofias neurálgicas y el síndrome de Guillain-Barré³⁷.

Los efectos adversos señalados durante el uso posterior a la aprobación de la vacuna Tripedia incluían púrpura trombocitopenia idiopática, **SIDS, reacción anafiláctica, celulitis, autismo, convulsiones/convulsiones epilépticas, encefalopatía, hipotonía, neuropatía, somnolencia y apnea**. Los efectos quedaron incluidos en esta lista debido a la seriedad o la frecuencia con las que se señalaron. Como estos efectos son señalados voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no resulta siempre posible de estimar con fiabilidad sus frecuencias o de establecer una relación causal con los componentes de la vacuna Tripedia.²

Informe de efectos adversos

El National Vaccine Injury Compensación Program (programa nacional de compensación por daños por vacunas), que se creó según la National Childhood Vaccine Injury Act de 1986, exige que los médicos y otro personal sanitario que administren las vacunas lleven registros de vacunación permanentes con el nombre del fabricante y número del lote de la vacuna administrada en el registro médico permanente del receptor de vacuna junto con la fecha de la administración de la vacuna y el nombre, dirección y calidad de la persona que administró la vacuna. La Ley (o normativa) exige asimismo que el profesional sanitario informe al Secretario del Departamento de Sanidad y Servicios Humanos de los Estados Unidos, de la ocurrencia tras la inmunización de cualquiera de los efectos contemplados en la normativa o la Tabla de Daños por Vacunas, que incluyen la anafilaxis o el shock anafiláctico dentro de los 7 días; la encefalopatía o encefalitis dentro de los 7 días, la amiotrofia neurálgica dentro de los 28 días, o una complicación aguda o secuela (incluido el fallecimiento) de una enfermedad, minusvalía, lesión o situación referida a lo que antecede, o cualquier efecto que contraindicara dosis adicionales de vacuna, según dicho prospecto de la caja de la vacuna Tripedia.^{38,39}

Debe animarse a que los padres o tutores informen de los efectos adversos tras la administración de la vacuna. El personal sanitario debe informar de los efectos adversos tras la inmunización con vacunas al Vaccine Event Reporting System (VAERS). Se pueden obtener impresos para informar e información sobre las exigencias de informar o de rellenar el impreso dirigiéndose al VAERS a través del número de llamada gratuita 1-800-822-7967³⁸⁻³⁹

El personal sanitario debe igualmente informar de estos efectos al Pharmacovigilance Department, Sanofi Pasteur Inc., Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370 o llamar al 1-800-822-2463.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y/o decoloración antes de la administración siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Si existieran estas anomalías, no debe administrarse la vacuna.

AGITAR BIEN EL VIAL *antes de retirar cada dosis*. Después de agitar, la vacuna es una suspensión blanca homogénea. Inyectar 0,5 mL de vacuna Tripedia por vía intramuscular solamente. Los lugares preferidos para la inyección son el lado anterolateral del muslo y el músculo deltoides del brazo. No debe inyectarse la vacuna en la zona glútea o en zonas donde puede haber una vía nerviosa importante.

Antes de la inyección, la piel en el lugar donde realizar la inyección debe ser limpiada con un germicida adecuado. Tras insertar la aguja, aspirar para asegurarse que la aguja no ha penetrado en un vaso sanguíneo.

No deben darse fracciones de dosis (dosis <0,5 mL). No se ha determinado el efecto de la fracción de dosis sobre la frecuencia de efectos adversos severos y sobre la eficacia.

NO administrar el presente producto por vía intravenosa o subcutánea.

Serie de inmunización

Está aprobada una dosis de 0,5 mL de vacuna Tripedia para la administración en niños de edades comprendidas entre las 6 semanas y los 7 años (antes de cumplir los siete años) como serie de cinco dosis. La serie consisten en una inmunización primaria de tres dosis administradas a las edades de 2, 4 y 6 meses, seguida de dos dosis de refuerzo, recomendadas a las edades de 15 a 18 meses y a las edades de 4 a 6 años, respectivamente¹⁵. La edad normal para la primera dosis es a los 2 meses pero se puede dar incluso a los 6 meses. El intervalo recomendado entre las tres primeras dosis es de 8 semanas, con un intervalo mínimo de 4 semanas¹⁴. El intervalo recomendado entre la tercera y la cuarta dosis es de 6-12 meses¹⁵. Se recomienda la quinta dosis antes de ingresar en un jardín de infancia o escuela elemental y no se precisa ni se dio la cuarta dosis después de cumplir los cuatro años.¹⁵

No se recomienda el intercambio de vacunas Tripedia y DTaP de diferentes fabricantes para dosis sucesivas de una serie de vacunación ya que los datos relativos a la seguridad y eficacia de estos regímenes son limitados.

Se puede utilizar la vacuna Tripedia para completar la serie de inmunización en niños que hayan recibido uno o varias dosis de vacuna antitosferínica de célula completa DTP. No obstante, no se han evaluado la seguridad y eficacia de la vacuna Tripedia para completar una serie primaria iniciada con vacuna antitosferínica de célula completa DTP.

No debe combinarse la vacuna Tripedia mediante reconstitución con ninguna otra vacuna para su administración a niños de menos de 15 meses de edad. Los datos serológicos disponibles no apoyan el uso de la vacuna Tripedia para reconstituir vacuna ActHIB (vacuna TriHIBit) para la inmunización primaria.

La vacuna Tripedia utilizada para reconstituir vacuna ActHIB (vacuna TriHIBit) puede ser administrada a edades de 15 a 18 meses para la cuarta dosis (**Ver el prospecto en la caja de la vacuna ActHIB**).

Si no se pudiera dar cualquier dosis recomendada de vacuna antitosferínica, debe darse DT (para uso pediátrico) como se precise para completar la serie.

LAS PERSONAS A PARTIR DE LOS 7 AÑOS NO DEBEN SER INMUNIZADAS CON VACUNA TRIPEDIA^{3,22}

Los bebés prematuros deben ser vacunados según su edad cronológica a partir de su nacimiento^{3,22}

La interrupción del programa recomendado con un retraso entre dosis no debiera interferir en la inmunidad final lograda con la vacuna Tripedia. No es necesario volver a iniciar la serie, independientemente del tiempo transcurrido entre dosis.

Administración concomitante con otras vacunas y TIG

Para los datos de inmunogenicidad sobre la administración concomitante de la vacuna Tripedia con vacuna ActHIB, vacuna OPV y vacuna contra la hepatitis B y la administración concomitante de vacuna TriHIBit (vacuna ActHIB reconstituida con vacuna Tripedia) con vacuna MMR, ver la sección **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**.

No se dispone de datos sobre seguridad o inmunogenicidad en la administración concomitante de vacuna Tripedia o vacuna TriHIBit (Vacuna ActHIB reconstituida con vacuna Tripedia) con vacuna contra la varicela, o vacuna IPV o vacuna conjugada antineumocócica..

Cuando se requiera la administración concomitante con otras vacunas, deben darse con jeringas diferentes y en lugares de inyección diferentes .

Si se administran la vacuna Tripedia y TIG concomitantemente, deben utilizarse jeringas y lugares de inyección diferentes.

PRESENTACIÓN

Vial, 1 dosis (10 por caja) - Producto N° 49281-298-10

Código CPT® : 90700

Vacuna TriHIBit, cinco viales de 0,6 mL de vacuna Tripedia como diluyente embalada con cinco viales de una dosis de vacuna ActHIB liofilizada.

Administrar la vacuna de inmediato (dentro de los 30 minutos) de la reconstitución. Producto N° 49281-597-05.

Código CPT® : 90721

CPT es una marca registrada de la American Medical Association.

CONSERVACIÓN

Conservar a entre 2° y 8° C (35° a 46°F). NO REFRIGERAR. Las temperaturas extremas pueden afectar negativamente la resuspensibilidad de esta vacuna.

REFERENCIAS

Sigue bibliografía

Fabricado por:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 EE.UU.

y

The Research Foundation for Microbial

Diseases de la Universidad de Osaka ("BIKEN®)

Suita Osaka, Japón

Información del producto
en diciembre de 2005

SANOFI PASTEUR

5187