

Generalidades sobre las vacunas comercializadas en España: estudio monográfico de la vacuna contra el sarampión

Generalities of vaccines marketed in Spain: monographic study of the measles vaccine

Carmen Mejías-Padilla¹, Juan Manuel Ginés-Dorado¹

¹ Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Sevilla, España.

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v6i1i4.15473>

Artículo revisión Review Article

Correspondencia Correspondence

Juan Manuel Ginés Dorado
jmgines@us.es

Financiación Fundings

Sin financiación

Conflicto de interés Competing interest

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Received: 12.06.2020
Accepted: 02.08.2020

RESUMEN

Introducción: la vacunación es, en la historia de la medicina, una de las actuaciones más significativas en la reducción de la mortalidad infantil y la erradicación de enfermedades. Sin embargo, con el apogeo de los denominados grupos “antivacunas” ha aumentado la incidencia de enfermedades infecciosas, entre ellas, el sarampión, cuya erradicación no ha sido posible para el año 2015, como había propuesto la Organización Mundial de la Salud.

Objetivo: hemos estudiado diferentes aspectos tecnológicos de las vacunas comercializadas en España, centrándonos en las utilizadas contra el sarampión, y su problemática actual a la hora de su administración.

Método: se ha realizado un estudio de las fichas técnicas de las vacunas recogidas en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Resultados: se obtuvieron resultados sobre diferentes aspectos: tipo de vacuna, sistema fisicoquímico, forma farmacéutica, vía de administración y dispositivo para su administración. Además, se han analizado las formulaciones de las vacunas existentes contra el sarampión, haciendo hincapié en los diversos excipientes que contienen: estabilizadores, antibióticos, medios de cultivo, etc.

Conclusiones: la mayoría de las vacunas comercializadas en España se presentan en forma de suspensión para administración intramuscular o subcutánea mediante jeringa precargada. En el caso de la vacuna contra el sarampión, encontramos tres medicamentos de preparación extemporánea, que se presentan en forma de polvo liofilizado en vial y vehículo en jeringa precargada, producidas a partir de diferentes virus vivos o atenuados, siendo por tanto vacunas combinadas.

Palabras clave: vacunas; sarampión; formulación; movimiento antivacuna.

Abstract

Introduction: in the history of medicine, vaccination is one of the most important operations in the reduction of infant mortality and the eradication of diseases. However, with the apogee of the so-called “anti-vaccine” groups has increased the incidence of infectious diseases, including measles, whose eradication is not possible by the year 2015, as the World Health Organization had proposed.

Objective: we have studied different vaccines existing in the Spanish market available to health professionals and we have analyzed the formulations of existing measles vaccines.

Method: the data sheets of different vaccines available to health professionals collected at the Spanish Agency of Medicines and Health Products has been studied.

Results: the results have been obtained from different aspects: type of vaccine, physicochemical system, pharmaceutical form, way of administration or device for its administration. In addition, we have analyzed formulations of existing measles vaccines, by emphasizing different excipients which contain: stabilizers, antibiotics, culture media, etc.



LICENSE 3.0 UNPORTED.

Conclusions: the majority of vaccines marketed in Spain are suspensions, to be administered by an intramuscular or subcutaneous injection, with a pre-filled syringe. In the case of the measles vaccine, we found three drugs of extemporaneous preparation that are presented as lyophilized powder in vial and vehicle in a pre-filled syringe. They are produced from different live or attenuated viruses so they are combined vaccines.

Keywords: vaccines; measles; formulation; anti-vaccine movement.

Tabla 1. Clasificación de las vacunas.

Microbiológico	Estado del antígeno	Vivos o atenuados			
		Muertos o inactivados	Completos		
			Subunidad	Anatoxina o toxoide	
				Conjugadas	
				Polisacárido capsular	
	Péptidos o proteínas				
	Composición	Monovalentes			
		Polivalentes			
		Multicomponentes			
	Aplicación	Combinadas			
		Simultáneas			
	Tipo de antígeno	Bacterianas			
		Víricas			
	Método de obtención	Recombinantes			
Clásicas o no recombinantes					
Sanitario	Sistémico				
	No sistémico				

El objetivo de la vacunación es la inmunización activa para proteger al organismo frente a diversos agentes patógenos, siendo uno de los logros más importantes de la sanidad pública, ya que desde el descubrimiento de las primeras vacunas, la mortalidad relacionada con enfermedades infecciosas se ha reducido, gracias a la inmunidad de grupo.

En base a esto, el objetivo de este trabajo es estudiar diferentes aspectos tecnofarmacéuticos de las vacunas existentes en el mercado español, centrándonos en las utilizadas contra el sarampión.

MÉTODOS

En el periodo de febrero-mayo de 2019, se hizo una búsqueda sistemática de las vacunas existentes en la base de datos del Centro de Información Online de Medicamentos de la

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, se entiende por vacuna cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad, estimulando la producción de anticuerpos⁽¹⁾. Se pueden clasificar en base a un criterio microbiológico o un criterio sanitario⁽²⁾, como se muestra en la Tabla 1.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), estudiándose sus fichas técnicas.

RESULTADOS

Los resultados mostraron que existían 176 vacunas, de las cuales 39 se encontraban revocadas, 9 suspendidas, 59 autorizadas pero no comercializadas y 69 autorizadas y comercializadas⁽³⁾, nuestro estudio se limitó a las 69 autorizadas y comercializadas. A continuación, mostramos su clasificación en base a distintos criterios:

Vacunas según su naturaleza

Los resultados obtenidos (Figura 1), muestran que dentro de la amplia variedad existente, predominan las vacunas de antígeno de naturaleza proteica, debido a su facilidad de obtención gracias a la tecnología del ADN recombinante⁽⁴⁾.

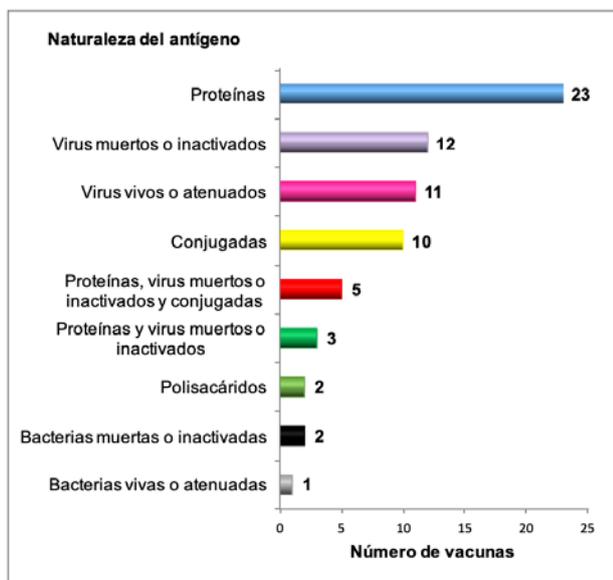


Figura 1. Distribución de las vacunas recogidas en la AEMPS según la naturaleza del antígeno.

Vacunas biosimilares

Actualmente, de las 69 vacunas autorizadas y comercializadas en España ninguna de ellas se corresponde con un medicamento biosimilar. Esto puede deberse en parte a la constatación de que hay grandes diferencias entre las vacunas y las proteínas que actualmente se están comercializando como biosimilares, que requerirán consideraciones especiales en reglamentación antes del desarrollo de biosimilares en vacunas⁽⁵⁾.

Vacunas según su vía de administración y sistema fisicoquímico

Como muestran los resultados recogidos en la Figura 2, la vía de elección mayoritaria es la parenteral (intramuscular y/o subcutánea), dado que a través de ellas, se consigue alcanzar un mayor efecto a nivel sistémico, lo cual es necesario para poder crear inmunidad⁽²⁾.

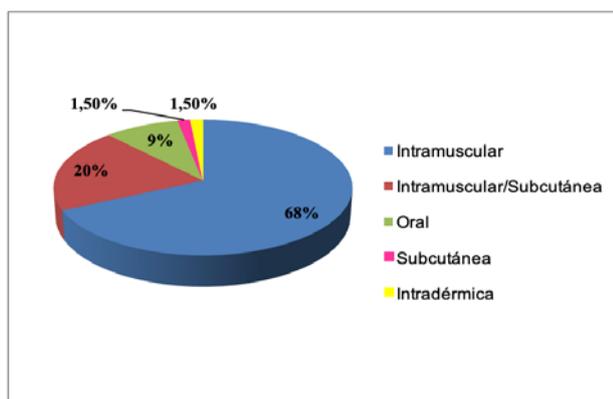


Figura 2. Distribución porcentual de las vacunas recogidas en la AEMPS según su vía de administración.

Sólo existen 6 vacunas de administración oral, pues es evidente que resulta más difícil inducir una respuesta inmune usando la vía enteral que la parenteral, debido a la presencia de barreras naturales en el intestino (acidez gástrica, proteasas, etc.) que inactivan y degradan a los agentes que crean inmunización. Sólo cuando el microorganismo se trasmite de vía fecal a oral, es posible, como ocurre en el caso del cólera, poliomielitis, gastroenteritis por rotavirus y fiebre tifoidea, la comercialización de vacunas orales, para lograr la inmunización.

Como cabría esperar dada su naturaleza, la mayoría de los preparados son tipo suspensión ya elaboradas o en forma de preparación extemporánea a partir de polvos generalmente liofilizados (Figura 3). Esta última opción, que supone casi el 25% de las vacunas comercializadas, está justificada en base a la estabilidad que confieren al preparado durante su almacenamiento, por su bajo contenido en humedad y fácil reconstitución.

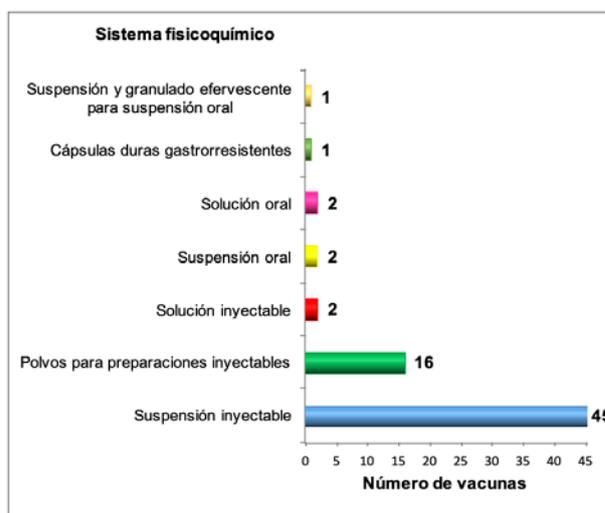


Figura 3. Distribución de las vacunas recogidas en la AEMPS según su sistema fisicoquímico.

Vacunas según su dispositivo para la administración

Las vacunas comercializadas se presentan mayoritariamente en forma de jeringa precargada, ya que así evitamos los posibles problemas de contaminación. Cuando son de preparación extemporánea, el disolvente para la reconstitución también suele ir en este tipo de dispositivo (Figura 4).

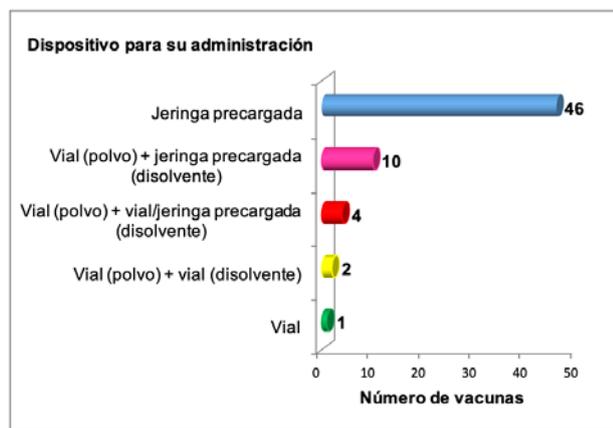


Figura 4. Distribución de las vacunas recogidas en la AEMPS según el dispositivo para su administración.

FORMULACIÓN DE LAS VACUNAS

Las vacunas al ser en su mayoría de administración parenteral, como vehículo utilizan agua para preparaciones inyectables. Se trata de un agua potable, previamente purificada y sometida a un proceso de destilación u ósmosis inversa. Debe cumplir con los requisitos de agua purificada (pureza química, control microbiológico, eliminación de sales y control de pirógenos) y, además, con el ensayo de endotoxinas bacterianas.

Respecto al resto de excipientes de su formulación, podemos encontrar los comunes al resto de inyectables (solubilizantes, humectantes, modificadores de pH, antioxidantes, conservantes, viscosizantes, isotonzantes, etc.), pero también otros más específicos de este tipo de medicamentos (adyuvantes, inactivadores, estabilizadores, medios de cultivo, antibióticos o indicadores de pH).

Los adyuvantes, son sustancias que se incorporan a la formulación de las vacunas para potenciarla acción del principio activo y, ayudarle a aumentar y hacer más efectiva la respuesta inmune frente al antígeno o prolongar su efecto estimulador. El más típico de estos adyuvantes es el aluminio, que suele ir en forma de hidróxido, fosfato, alumbre o mezclas de varias sales⁽⁶⁾. Existen diversos mecanismos por los que estos excipientes potencian el sistema inmune, concretamente el hidróxido de aluminio actúa según el «modelo del peligro o del daño» descrito por Matzinger, el cual plantea que para que haya estimulación inmune debe existir un daño celular, produciéndose una citólisis, debido a su unión a receptores de reconocimiento de patrones, concretamente a NLRP3⁽⁷⁾.

En otras ocasiones, es necesario justo el efecto contrario, así los inactivadores se utilizan para debilitar o inactivar a los patógenos o sus toxinas, para que no causen la enfermedad, estando presentes en las vacunas muertas o inactivadas. Un

ejemplo es formaldehído o glutaraldehído⁽⁸⁾, los cuales desnaturalizan las proteínas de los microorganismos, modificando su estructura química.

Relacionados con el proceso de fabricación y almacenamiento se encuentran los agentes estabilizadores. En el caso de vacunas liofilizadas, los estabilizadores suelen ser crioprotectores, agentes de carga, modificadores de la temperatura de colapso y lioprotectores⁽⁹⁾.

Los crioprotectores, se utilizan para evitar una posible alteración del principio activo por el estrés mecánico producido al cristalizar el hielo, en la etapa de congelación de la liofilización. Se pueden clasificar en función de su mecanismo de acción. Así, podemos diferenciar entre compuestos permeables (glicerol o aminoácidos), semi-permeables (sacarosa o glucosa) y no permeables (proteínas)⁽¹⁰⁾.

Los agentes de carga, tales como la sacarosa o el manitol, se utilizan para eliminar la posible pérdida del producto por arrastre una vez desecado, debido a su flujo hacia el condensador junto con el vapor de agua, durante la etapa de secado primario.

El empleo de modificadores de la temperatura de colapso, como la gelatina, permite evitar la alteración estructural de la muestra en el proceso de secado secundario de la liofilización, pues no se debe sobrepasar la temperatura de colapso del material. Esta pérdida de la estructura al superar dicha temperatura supone una marcada disminución de la viscosidad del producto y cambios importantes en sus propiedades mecánicas y difusionales.

Debido a los inconvenientes que presenta el calentamiento de la muestra generalmente relacionados con una desecación excesiva, se añaden lioprotectores. Estos compuestos además de prevenir la degradación del agente inmunizante durante el proceso de secado facilitan el posterior proceso de reconstitución. Los más utilizados son los disacáridos (sacarosa, trehalosa, entre otros), sin embargo, aún no hay un consenso en la literatura científica sobre el mecanismo de acción de estos agentes⁽¹¹⁾.

Las vacunas que contienen microorganismos vivos o atenuados, deben además incorporar en su formulación medios de cultivo, que suelen ser fuentes de carbono, sales, y además permiten la viabilidad del principio activo regulando el pH final del preparado. Dado que algunas vacunas, como la mayoría de las usadas contra la Influenza, utilizan huevos de pollo, la alergia a este componente es un factor a tener en cuenta a la hora de su administración⁽²⁾. Resulta complicado encontrar medios de cultivo adecuados alternativos a los huevos de pollo, para el desarrollo de virus ya

que éstos, a diferencia de las bacterias, necesitan replicarse en células vivas.

En ocasiones podemos encontrar trazas de antibióticos en el producto final, utilizados para evitar la contaminación bacteriana durante el proceso de producción. El más utilizado es la neomicina, ya que puede administrarse a personas con alergia a la penicilina, por no presentar reacción cruzada, como ocurre en la vacuna antirrábica Merieux®⁽³⁾.

Dado que el intervalo de pH de estabilidad o efectividad de una vacuna puede ser muy estrecho, en ocasiones pueden incorporar indicadores de pH, como ocurre en la vacuna del sarampión que comentaremos seguidamente.

ESTUDIO MONOGRÁFICO DE LA FORMULACIÓN DE LAS VACUNAS CONTRA EL SARAMPIÓN COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

El sarampión es una enfermedad infecciosa causada por un virus de ARN que pertenece al género *Morbillivirus*, de la familia *Paramixoviridae* (Figura 5). Es una enfermedad exantémica característica de la edad pediátrica, que cursa con diversos síntomas siendo los más comunes: fiebre, exantema maculopapuloso de color rojo-violáceo, malestar general, manchas de Koplik, alteraciones oculares, nasales y orales con un cierto abotargamiento de la cara configurando la llamada facies sarampionosa⁽¹²⁾.

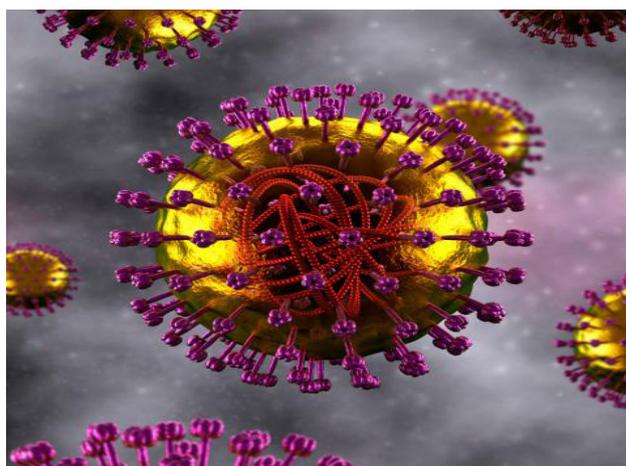


Figura 5. Virus del sarampión⁽¹³⁾.

En España existen tres vacunas comercializadas frente al sarampión, Priorix®, ProQuad® y M-M-RVAXPRO®. También se encuentra autorizada en España Priorix-Tetra®, pero actualmente no se comercializa, ya que está temporalmente suspendida desde el 16/01/2020. Tras consultar al laboratorio titular, comentan que la vacuna se encuentra en esa situación debido a que la demanda en Europa es muy alta y el laboratorio no posee de suficiente stock para abastecer a nuestro país. Algunas de las características más relevantes de estas cuatro vacunas se encuentran en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de las vacunas existentes contra el sarampión.

Vacunas	Priorix®	ProQuad®	M-M-RVAX-PRO®	Priorix-Tetra®
Fecha de la primera autorización	01/03/1999	21/04/2006	06/06/2006	27/03/2015
Precio de venta al público	17,83 euros	93,66 euros	14,30 euros	113,96 euros (Uso hospitalario)
Conservación	Refrigerado entre 2°C y 8°C			
Periodo de validez	2 años 8 horas tras reconstituirse a (2-8 °C)	18 meses 0,5 horas tras reconstituirse a (20 - 25°C)	2 años 8 horas tras reconstituirse a (2 - 8 °C)	18 meses 24 horas tras reconstituirse a (2° - 8°C)

Las tres vacunas comercializadas contienen virus vivos liofilizados e inmunizan frente a sarampión, rubéola y parotiditis, siendo por tanto vacunas combinadas, de ahí el nombre de triple vírica por el que se las suele conocer. Además, ProQuad® también es activa frente a varicela. Todas ellas se presentan en forma de vial (dónde se encuentra un

polvo liofilizado), y en jeringa precargada (que contiene el vehículo), siendo por tanto preparaciones extemporáneas, que se pueden administrar por vía subcutánea o intramuscular. En la Tabla 3 recogemos los aspectos más interesantes de su formulación.

Tabla 3. Formulación de las diversas vacunas recogidas en la AEMPS contra el sarampión y función principal de sus constituyentes.

Función	Priorix®	M-M-RVAXPRO® y ProQuad®
Principio activo	-Virus vivos atenuados de sarampión (cepa Schwarz) -Virus vivos atenuados de la parotiditis (cepa RIT 4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn) -Virus vivos atenuados de la rubéola (cepa Wistar RA 27/3)	-Virus del sarampión cepa Enders' Edmonston -Virus de la parotiditis cepa Jeryl Lynn (Nivel B) -Virus de la rubéola cepa Wistar RA -Virus de la varicela cepa Oka/Merck ^a
Estabilizadores	Lactosa anhidra, aminoácidos, manitol y sorbitol	Sorbitol, sacarosa, glutamato monosódico, gelatina hidrolizada y urea ^a
Modificadores de pH	---	Fosfato sódico, bicarbonato sódico, fosfato potásico, HCl y NaOH
Isotonizantes	---	NaCl ^a y KCl ^a
Medios de cultivo	Aminoácidos	Medio 199 con sales de Hansk / Medio Mínimo Esencial, Eagle (MEM)
Indicadores de pH	---	Rojo fenol
Antibióticos	---	Neomicina
Vehículos	Agua para preparaciones inyectables	Agua para preparaciones inyectables

^aExcipientes exclusivos de ProQuad®.

MOVIMIENTOS ANTIVACUNAS

A pesar de la importancia objetiva que tienen las vacunas, en los últimos años se han incrementado el número de grupos de oposición a su utilización, debido al aumento de su visibilidad gracias a la capacidad de Internet de difundir información. Los motivos varían, en algunas ocasiones son cuestiones religiosas, otros argumentan una limitación de la libertad individual o, simplemente, por ser una práctica novedosa.

En el caso del sarampión, se estima que desde 1963 se han prevenido 35 millones de casos en Estados Unidos. Europa, se marcó el año 2015 como fecha para su erradicación, pero no ha sido posible, ya que en Reino Unido se ha vuelto a declarar como endémico, sin duda debido al movimiento "antivacuna", que argumenta una supuesta relación entre la utilización de la vacuna triple vírica y el autismo, en base a dos posibles justificaciones.

La primera teoría se basa en que las personas que se vacunaban estaban sobreexpuestas al mercurio del tiomersal o timerosal, conservante que contenían las vacunas por su acción bactericida. La causa de esta asociación radica en que los síntomas del autismo y de la intoxicación por mercurio son muy similares. Pero, el timerosal es un derivado etilado del mercurio y no metilado, y todos los datos indican que su perfil farmacocinético (metabolismo, distribución en los tejidos y excreción) es muy diferente al del metilmercurio. Así, su semivida biológica es menor que la del metilmercurio, por lo que su permanencia en sangre es más corta.

Además, el etilmercurio se excreta por vía intestinal, a diferencia del metilmercurio que se acumula en el organismo.

La segunda teoría es el llamado argumento Wakefield, está basado en un artículo científico de la revista *The Lancet* denominado "Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children"⁽¹⁴⁾. Fue publicado el 28 de febrero de 1998 por un médico, Wakefield, y en él se relacionaba la vacuna triple vírica con el desarrollo de autismo en niños. Este investigador postulaba que su empleo daba lugar a mecanismos autoinmunes, resultando una respuesta inflamatoria del intestino delgado que aumentaría su permeabilidad, permitiendo que se absorbieran sustancias tóxicas que en condiciones normales no lo harían, concretamente, opiáceos externos, como las beta-endorfinas, que desempeñan un amplio papel en la modulación de la conducta humana. Aunque el tema causó mucho revuelo, al poco tiempo se descubrió que los resultados carecían de rigurosidad ya que el estudio se había realizado sólo con 12 niños, de los cuales supuestamente 8, tras la administración de la vacuna, presentaron problemas de comportamiento⁽¹⁵⁾.

CONCLUSIONES

Según el estado del antígeno, predominan en España las vacunas de naturaleza proteica, debido a su mayor facilidad en la obtención respecto al cultivo de virus o bacterias. A pesar de ser una vía invasiva, casi la totalidad de las vacunas se formulan para ser administradas por vía parenteral, concretamente intramuscular, debido a que así se consigue una mayor estimulación del sistema inmune. La mayoría

de vacunas comercializadas en España están formuladas en forma de suspensión y el dispositivo para la administración suele ser una jeringa precargada, debido a la buena relación coste-beneficio para la industria farmacéutica.

Las vacunas, debido a sus especiales características, presentan en su composición excipientes que no suelen estar presentes en otros preparados parenterales, tales como, adyuvantes, inactivadores, antibióticos o medios de cultivo.

En España sólo hay 3 vacunas comercializadas contra el sarampión, de administración intramuscular o subcutánea, siendo todas ellas combinadas y contienen virus vivos o atenuados, por lo que se presentan en forma de polvo liofilizado en vial y vehículo en jeringa precargada.

Aunque la vacunación es el único medio efectivo de prevención en situaciones sanitarias de extrema gravedad, los movimientos “antivacuna” pueden suponer un freno a la inmunización de grupo, aunque en el caso de la vacuna contra el sarampión, no tienen ninguna base sólida en su argumentación.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization [Internet]; [actualizado 4 mayo 2020; citado 4 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es>
- Asociación Española de Vacunología: Vacuna y más [Internet]. Red de Seguridad Vacunal de la OMS; [actualizado 24 abril 2020; citado 24 abril 2020]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/>
- Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; [actualizado 24 abril 2020; citado 24 abril 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Eve-Crager S. Improving Global Access to New Vaccines: Intellectual Property. *Am J Public Health*. 2014; 104:85-91. doi: 10.2105/AJPH.2014.302236r
- García J, Santana Z, Zumalacárregui L, Quintana M, González D, Furrázola G et al. Estrategias de obtención de proteínas recombinantes en *Escherichia coli*. *Vacci Monitor*. 2013;22(2):30-39
- European Medicines Agency [Internet]. Guideline on adjuvants in vaccine for human use; [actualizado 4 mayo 2020; citado 4 mayo 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjuvantsvaccines-human-use-see-also-explanatory-note_en.pdf
- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Ann Rev Immunol*. 1994; 12:991. doi: 10.1146/annurev.iy.12.040194.005015
- Institute for Vaccine Safety [Internet]. Vaccine Excipients per 0.5 mL dose. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; [actualizado 4 mayo 2020; citado 4 mayo 2020]. Disponible en: <http://www.vaccinesafety.edu/components-Excipients.htm>
- Reig Jofre [Internet]. La liofilización en el mercado global farmacéutico: proceso y necesidades tecnológicas; [actualizado 4 mayo 2020; citado 4 mayo 2020]. Disponible en: http://www.ub.edu/sdm/tertulies/tertulia_46.pdf
- Baheti A, Kumar L, Bansal AK. Excipients used in lyophilization of small molecules. *J. Excipients and Food Chem*. 2010;1(1):41-54
- Leslie S, Israeli E, Lighthart B, Crowe J, Crowe L. Trehalose and sucrose protect both membranes and proteins. *Appl Environ Microbiol*. 1995; 61:3592-3597
- Domínguez-García Á, Borràs-López E. 7ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología: El sarampión. 1ª ed. Madrid: Gráficas Enar, S.A.; 2008. 187 p.
- Webconsultas. Revista de salud y bienestar [Internet]. Sarampión; [actualizado 11 mayo 2020; citado 11 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.webconsultas.com/sarampion/causa-del-sarampion-697>
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M. Ileal-lymphoid-nodular hiperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*. 1998; 351:637-641. doi: 10.1016/S0140-6736(97)11096-0
- Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros [Internet]. Autismo y vacunas pediátricas; [actualizado 13 mayo 2020; citado 13 mayo 2020]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v13n2/vac01204.pdf>