



En esta oportunidad y en solidaridad informativa con los Pediatras y lectores en general, los integrantes de la Comisión de Inmunizaciones de la SVPP hacemos entrega de esta amplia reseña sobre el Toxoide diftérico, estrategia preventiva de primer orden para hacer frente al brote de DIFTERIA enfermedad que hoy resurge en Venezuela. en el estado Bolívar.

VACUNAS ANTIDIFTÉRICA

Producción

Las vacunas anti diftérica se basan en el toxoide diftérico, una toxina bacteriana modificada que induce la formación de una antitoxina protectora. Tanto el toxoide diftérico como el tetánico se preparan con la toxina que se produce en un cultivo de la bacteria correspondiente. La cepa de la bacteria, la composición del medio de cultivo y las condiciones de proliferación son importantes para obtener gran producción de toxina y también para garantizar que el tratamiento subsiguiente de esta permita producir una vacuna inocua de considerable inmunogenicidad.

La fabricación de la vacuna anti difteria, pasa por las siguientes etapas: cultivo en medio líquido de la bacteria *Corynebacterium diphtheriae* productora de toxinas, estilización del sobrenadante que contiene la exotoxina, conversión de la toxina en toxoide (etapa inducida con formalina), absorción sobre sal de aluminio y, en el caso de viales multidosis que no contengan compuesto antitosferínico acelular (Pa), la adición de timerosal como conservante. **Existen viales con mono dosis que no contienen timerosal.**

- Los toxoides con adyuvantes son preferibles a los simples. La actividad inmunizante del toxoide mejora adsorbiendo el antígeno en un compuesto de aluminio (adyuvante), generalmente el fosfato o hidróxido, pues le confiere la capacidad para estimular una mayor inmunidad y más duradera, y porque producen inmunidad satisfactoria aun cuando se administren simultáneamente con antitoxina que confiere **inmunidad pasiva**.

- La vacuna antipertusis sirve de adyuvante inmunológico aunque su acción varía, es menos fidedigna y eficaz que la de los compuestos de aluminio.

Luego de los controles respectivos en cada etapa, el paso último es analizar la potencia, toxicidad y esterilidad del producto resultante, el **Toxoide Diftérico (D)** el cual debe cumplir ciertas condiciones:

- La **concentración** del toxoide, se expresa en unidades de floculación¹ (**Lf**), que representa la cantidad de toxoide que hace flocular una unidad de una antitoxina de referencia internacional. Una **Lf** es equivalente a **3 UI** aproximadamente.
- La **potencia** del toxoide se mide en unidades internacionales (**UI**) que se determina, midiendo la cantidad de antitoxina neutralizante presente en cobayas inmunizadas previamente, pudiendo ser de 30 UI, 10 UI o 7 UI.
- Como requisitos de la OMS.
 - El toxoide diftérico: debe contener entre 10 y 30 Lf/ dosis y demostrar una potencia de 30 UI/dosis (método OMS) o 2UIA/ml de suero según método del Instituto Nacional de Higiene de Venezuela.
 - La potencia de la vacuna antidiftérica utilizada para inmunizar a niños menores de 7 años no debe ser inferior a 30 UI por dosis (**DTPc o DTPa**).
 - Para niños con edad \geq a 7 hasta 9 años se usa **DT**, así como en adolescentes y adultos, se utilizan vacunas de menor potencia (**dT**). La menor potencia del toxoide diftérico minimiza su reactogenicidad en el lugar de inyección pero es **suficiente** para provocar una respuesta de anticuerpos en niños de mayor edad y adultos.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Las concentraciones de anticuerpos:

- De 0,01 UI/ml de antitoxina pueden conferir cierto grado de protección.
- Iguales o superiores a 0,1 UI/ml se consideran plenamente protectoras.
- Iguales o superiores a 1,0 UI/ml, se asocian con una inmunidad protectora duradera.

De 95 a 100 % de los adultos vacunados con 3 dosis y de los niños vacunados con cuatro dosis de **DTPc** alcanzan concentraciones séricas de anticuerpos superiores a 0,01 UI/ml, con cifras medias entre 0,1 y 1 UI/ml. Esta inmunidad adquirida disminuye de forma progresiva en los siguientes 10 años.

En ensayos clínicos de eficacia de la vacuna antidiftérica, se observó en niños preescolares que recibieron un refuerzo de los cuatro a seis años de edad (5.ta dosis) que 98 % alcanzó cifras de inmunoprotección (\geq 0,1 UI/ml) y 86 %

niveles de protección duradera (>1,0 UI/ml). Estudios de casos y controles reflejan cifras de efectividad superiores al 85 %.

Duración de la protección.

- Los anticuerpos declinan progresivamente durante los 10 años siguientes de la última dosis. De tal manera que hay tendencia general a que con la edad aumente la vulnerabilidad a la enfermedad. Cuando existe una alta cobertura (>70%) en la población infantil se origina inmunidad colectiva que favorece a los de mayor edad,
- Vacunaciones primarias incompletas, inmunogenicidad reducida de la vacuna o limitaciones inherentes de la duración de la protección inducida por el toxoide, ocasiona aumento de individuos susceptible a padecer difteria.

Indicaciones

- Vacunación universal. La edad mínima de administración de la 1ra. dosis de la vacuna es a las 6 semanas de edad. En la edad infantil se deben recibir 5 dosis. Ver esquema.
- En niños con antecedentes de prematuridad o prematuros de peso extremadamente bajo con curso clínico posnatal **sin complicaciones**, debe iniciarse la vacunación igualmente a los dos meses de edad.
- Adultos debe tener tres (3) dosis de primo-vacunación con una dosis de refuerzo cada 10 años. Esto aplica también para trabajadores en el Sector Salud.
- Asimismo ante viajes internacionales a países endémicos o epidémicos
 - Niños menores de siete años deben tener por lo menos tres dosis cumplidas.
 - Niños con edad igual o mayores de siete años sin esquema previo utilizar esquema de intervalos acelerado. Ver esquema.
 - En adultos una dosis de refuerzo.
- Familiares en contacto con un caso, deberán recibir inmediatamente una dosis de vacuna que contenga toxoide diftérico, apropiado para su edad y completar la pauta de vacunación según el esquema recomendado en el ámbito nacional.
- Niños portadores de VIH.
- Mujeres embarazadas.
- Ni la infección natural, ni la vacunación con un esquema completo, confieren inmunidad a largo plazo o de por vida.
 - Los individuos que han padecido difteria confirmada por laboratorio, deben comenzar o continuar los esquemas de vacunación.

Esquemas de vacunación

- **Serie primaria** antes de los 12 meses de edad.
DTPc o DTPa o DTPa+HB+Hib o DTPa+HB+Hib+VPI: Tres (3) dosis. Intervalo mínimo para administrar cuatro (4) semanas. Esquema Programa Ampliado de inmunizaciones OMS/ OPS/ MPPS, a los 2, 4 y 6 meses de edad. 4ta. Dosis (1ra de refuerzo) al año de la última dosis, con vacuna pentavalente y de los 4 a 6 años, 11 meses y 29 días de edad, 5ta dosis (2da de refuerzo) con vacuna pentavalente. Pudiéndose comenzar a las 6 semanas de vida.
- Para niños de uno a siete años **no inmunizados** previamente, se recomienda el calendario siguiente: dos dosis con un intervalo de dos meses, y una tercera dosis de vacunas de seis a doce meses después.
- Para la **inmunización primaria** de niños con edad igual o mayores de siete años hasta nueve años, 11 meses; dos dosis de **DT** con intervalos de uno o dos meses y una tercera dosis, transcurridos seis a 12 meses. Puede administrarse el producto **dTpa**, como una sola dosis en el esquema o como refuerzo.
- Para adolescentes, mujeres en edad fértil y adultos se recomienda el calendario siguiente, con la combinación **dT**: dos dosis con un intervalo de uno a dos meses, y una tercera dosis transcurridos seis a 12 meses. También puede administrarse el producto **dTpa**, como una sola dosis en el esquema o como refuerzo, de esta forma reforzamos la inmunidad contra la tos ferina.
- Luego de serie primaria, a 10 años después de la 5ta dosis (2do dosis de refuerzo), en la adolescencia puede administrarse una dosis de **dT** o **dTpa**.
- Administración de refuerzo cada 10 años con **dT** en otros grupos de edades o **dTpa** según el caso.
- Esquema acelerado para viajeros: dos dosis con intervalos de cuatro semanas entre las tres dosis y, la dosis de refuerzo no antes de transcurrir seis meses, es decir no administrar el refuerzo antes de que el niño cumpla los 12 meses de edad. En adultos una dosis de refuerzo con **dT**.
- En mujeres embarazadas: dos dosis de vacuna **dT** con intervalos de cuatro semanas y una dosis anual durante tres años. Una de estas dosis podría ser con **dTpa**, preferiblemente durante el embarazo a partir de las 27 semanas de gestación.
- En niños portadores de VIH, los no vacunados a la edad usual deben recibir el esquema acorde a la edad de inicio.

Efectos adversos

Debido a la administración de esta vacuna en forma combinada con otros componentes, es difícil conocer el agente responsable de las reacciones adversas.

- La reactogenicidad local es frecuente, en forma de dolor, tumefacción y eritema en el punto de la inyección (40-73 % de los vacunados). Estas manifestaciones clínicas son leves y transitorias.
- Las reacciones generales son menos frecuentes e incluyen fiebre, malestar general, cefalea, mialgias, somnolencia, irritabilidad, astenia y anorexia. Las reacciones anafilácticas de tipo inmediato son excepcionales (0,65 a 3 casos por millón de dosis administradas).
- Una reacción tipo Arthus tras la aplicación de la vacuna se produce porque hay un exceso de anticuerpos antitetánicos o antidiftéricos que reaccionan con el toxoide provocando una inflamación en el lugar de la inyección.

Cadena de frío y otros tips

- Las vacunas deben mantener sus propiedades inmunogénicas por el tiempo previsto, y hasta la fecha de expiración indicada por el fabricante. Para ello debe mantenerse siempre refrigerada en temperaturas de +2°C a +8°C. A esta temperatura los toxoides se mantienen estables por 18 a 24 meses.
- El TT y TD, como toda vacuna que contenga sales de aluminio NO se debe congelar; precipitan, perdiendo la potencia y al administrarla ocasionaría reacciones adversas pos vacúnales. Por el contrario pueden soportar temperaturas ambientales de 22 a 25 °C y permanecer estables por hasta por dos semanas. Cuando esta combinada con el componente pertusis, cambian su apariencia y pierden potencia.
- Los toxoides no son fotosensibles.
- Los viales multidosis, deben usarse lo más pronto posible. La vacuna podría contaminarse.
- Ningún frasco de vacuna debe permanecer con alguna aguja insertada.
- Todo frasco de vacuna que salga del servicio de inmunizaciones para realización de jornada de vacunación y operaciones de barrido, entre otras, y cuyo frasco haya sido abierto y el contenido usado parcialmente, DEBE DESECHARSE.
- La administración del toxoide es únicamente mediante inyección intramuscular. 0,5 cc .Salvo en condiciones de coagulopatías se usa la vía subcutánea.
- Los toxoides diftérico y tetánico solos, no combinados, inducen respuestas inmunitarias satisfactorias en lactantes menores de 6 semanas.

- Las vacunas DTPc o DTPa se recomiendan sólo para lactantes de 6 semanas o más, para mejorar la respuesta inmunitaria al componente antitosferínico.
- Las dosis de refuerzo pueden provocar respuestas inmunitarias incluso transcurridos de 25 a 30 años desde la dosis anterior, de modo que si la administración de una dosis de refuerzo se retrasa, no es preciso repetir la inmunización primaria.
- Cuando sea preciso proporcionar un tratamiento profiláctico antitetánico a un paciente que ha sufrido heridas, en lugar de administrar únicamente el toxoide tetánico, deben administrarse ambos toxoides, diftérico y tetánico, para reforzar la inmunidad contra la difteria.

1.- Floculación es un proceso químico mediante el cual, con la adición de sustancias denominadas floculantes, se aglutinan las sustancias coloidales presentes en el agua, facilitando de esta forma su decantación y posterior filtrado.

Bibliografía.

1. Manual de Vacunas. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP). Manual de vacunas. Difteria, tétanos y tos ferina (DTP). Médica Panamericana. Caracas, 2008. p, 51-62.
2. OPS. J. W. G. Smith. TOXOIDES DIFTERICO Y TETANICO. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/10861/v74n2p152.pdf?sequence=1>. Consultado el 2 de octubre de 2016.
3. OMS. Vacuna contra la difteria Documento de posición de la OMS. Disponible en: http://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria_Jan06_position_paper_SP.pdf. Consultado el 2 de octubre de 2016.
4. Betancourt Adelfa, Echezuría Luis. Difteria-tétano-pertusis. Arch Venez Puer Ped [Internet]. 2011 Sep [citado 2016 Oct 02] ; 74(3): 118-121. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492011000300007&lng=es. Consultado el 2 de octubre de 2016.
5. Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en línea de la AEP. Capítulo 21. Difteria. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-21#5>. Consultado el 2 de octubre de 2016.
6. Manual de Vacunas. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP). Manual de vacunas. Difteria, tétanos y tos ferina (DTP). 2da ed. Versión electrónica. Médica Panamericana. Caracas, mayo 2014. p, 164-178.