



USO DE ADYUVANTES Y PRESERVANTES EN VACUNAS

Dra Stephania Passalacqua
Pediatra Infectóloga
Hospital Base San José Osorno



- Sin conflictos de interés

Introducción

Definición de adyuvantes

Principios de su uso

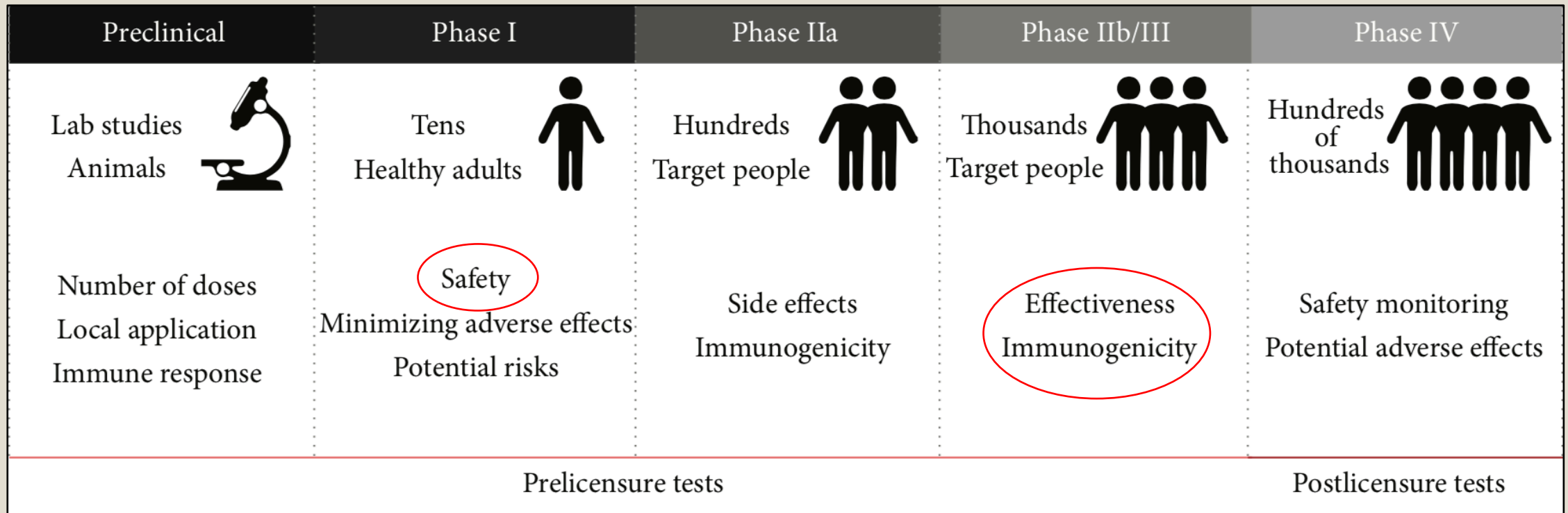
Tipos de adyuvantes

Uso en vacuna influenza

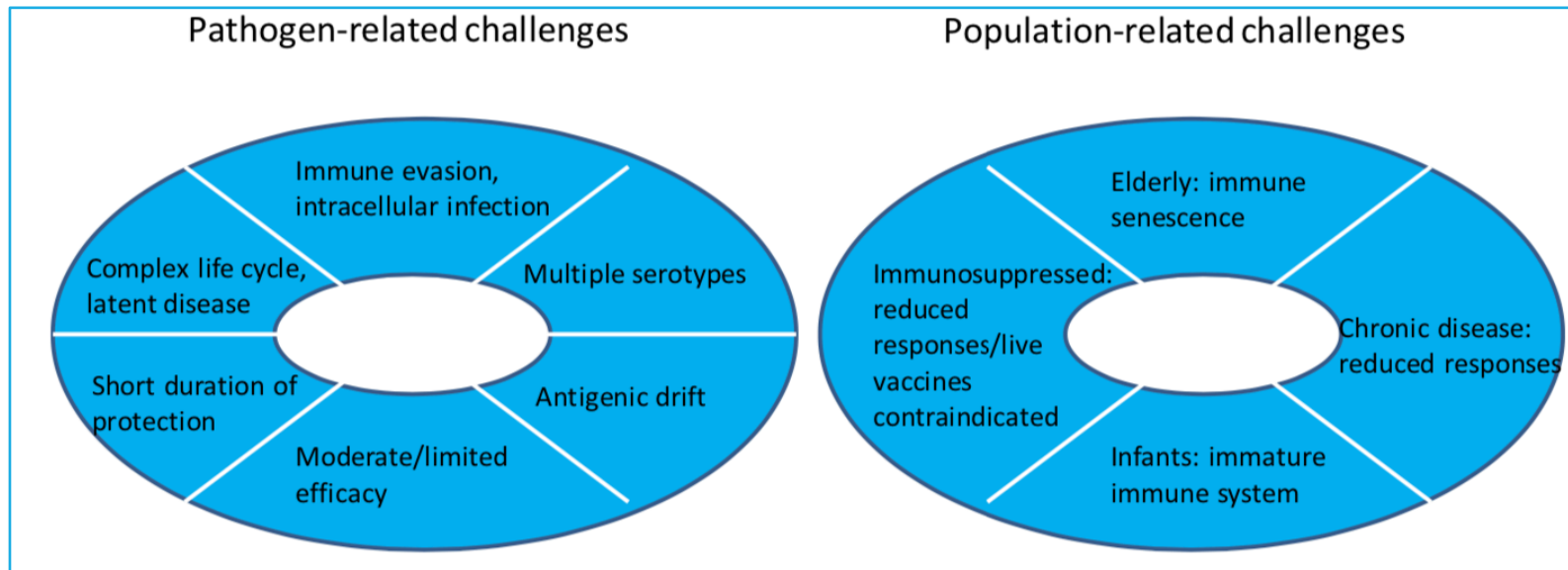
Definición de preservantes y uso

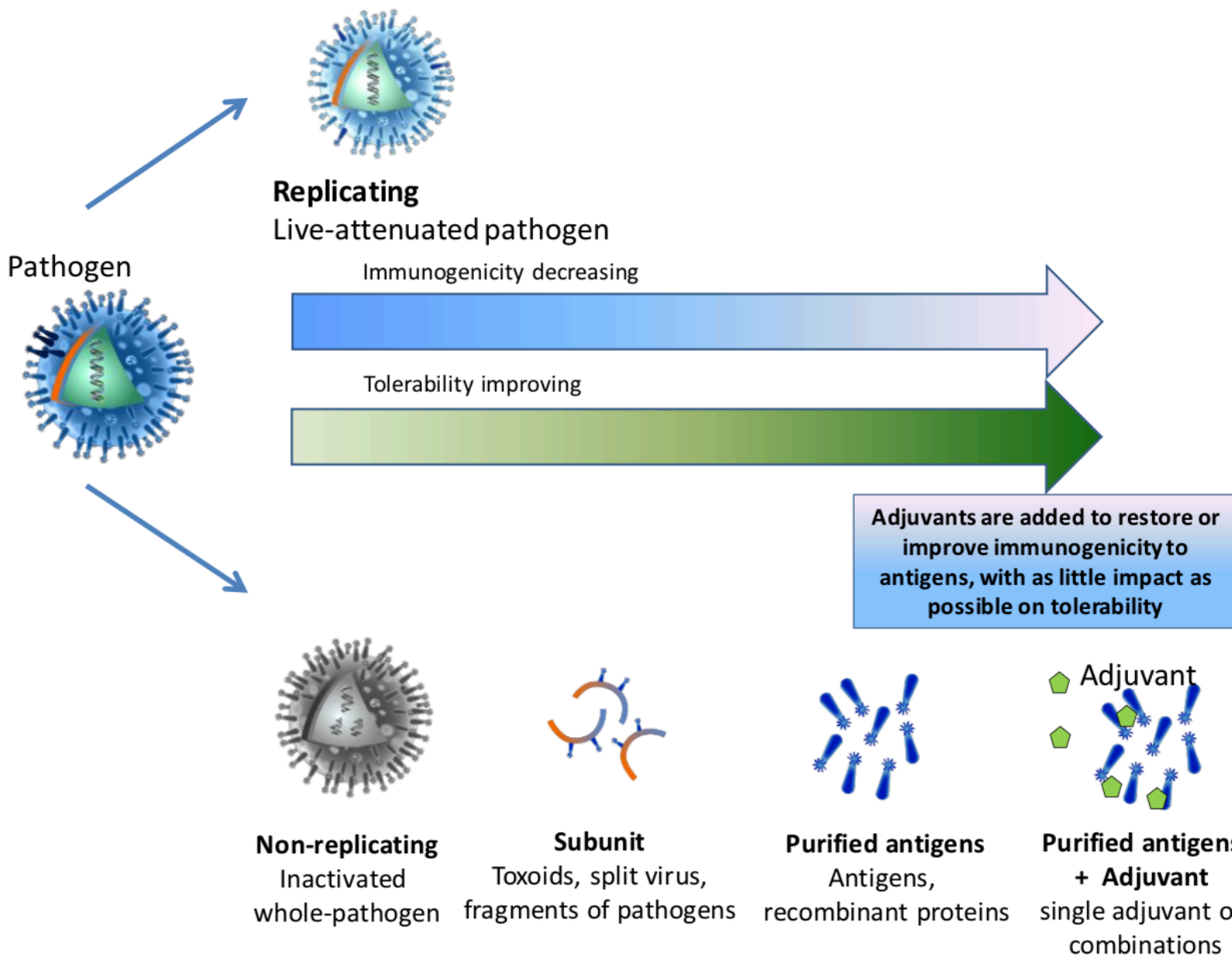
Hoja de ruta

Introducción: Desarrollo de vacunas



Desafíos en vacunas





Finalidad de adyuvantes:

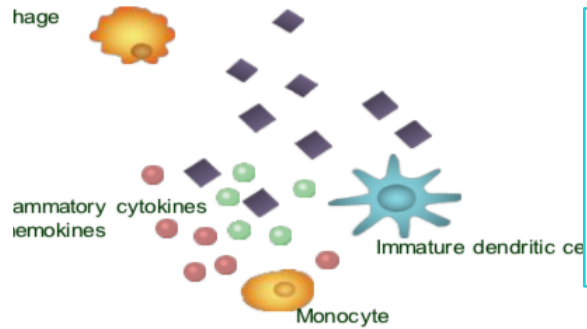
Potenciar la respuesta inmune

- Sustancias de estructura química muy variada
- Refuerzan la respuesta inmune contra un antígeno administrado simultáneamente
- No son las proteínas de las vacunas conjugadas

Definición

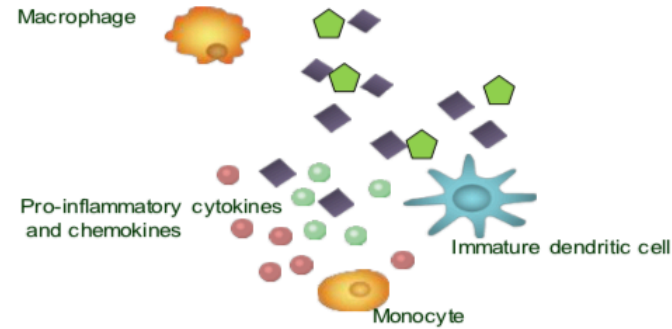
Vaccines 2015, 3, 320-343

Injected purified antigen
without adjuvant

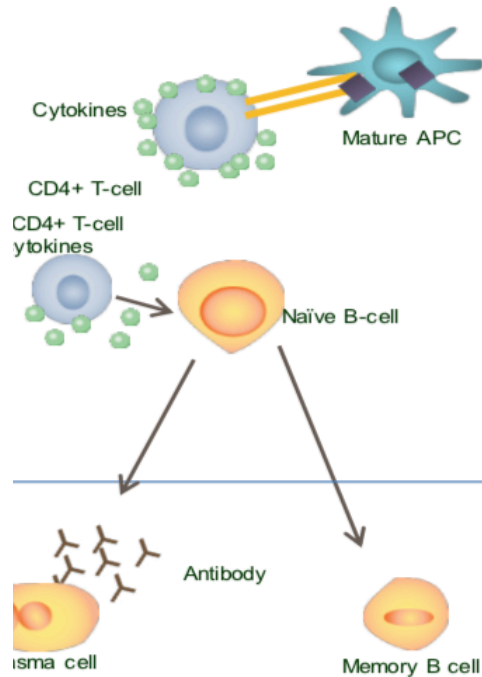


**Estimulación
respuesta
inmune
innata**

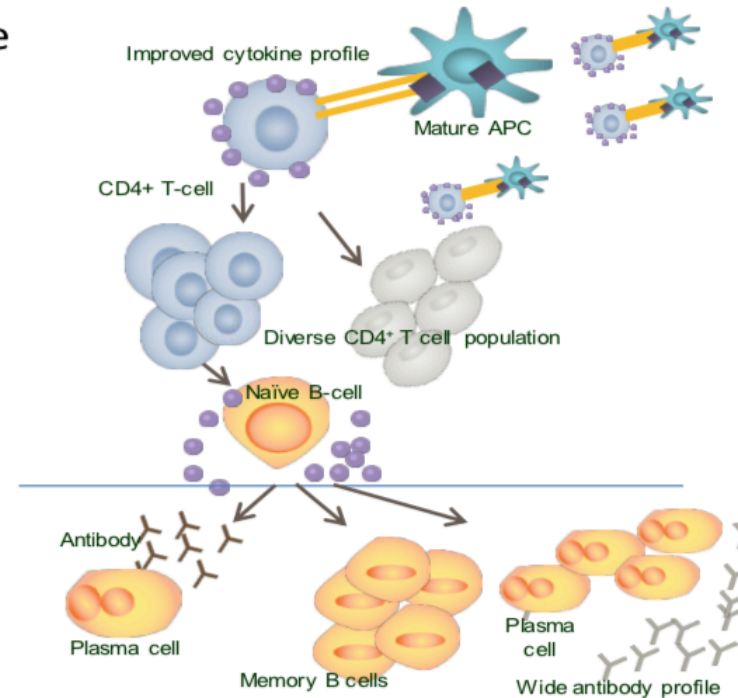
Injected purified antigen
with adjuvant



Interaction of mature
APC with T-cells
(draining lymph node)



Adaptive responses
with effector cells
(peripheral tissues)



**Respuesta
inmune c/s
adyuvantes**

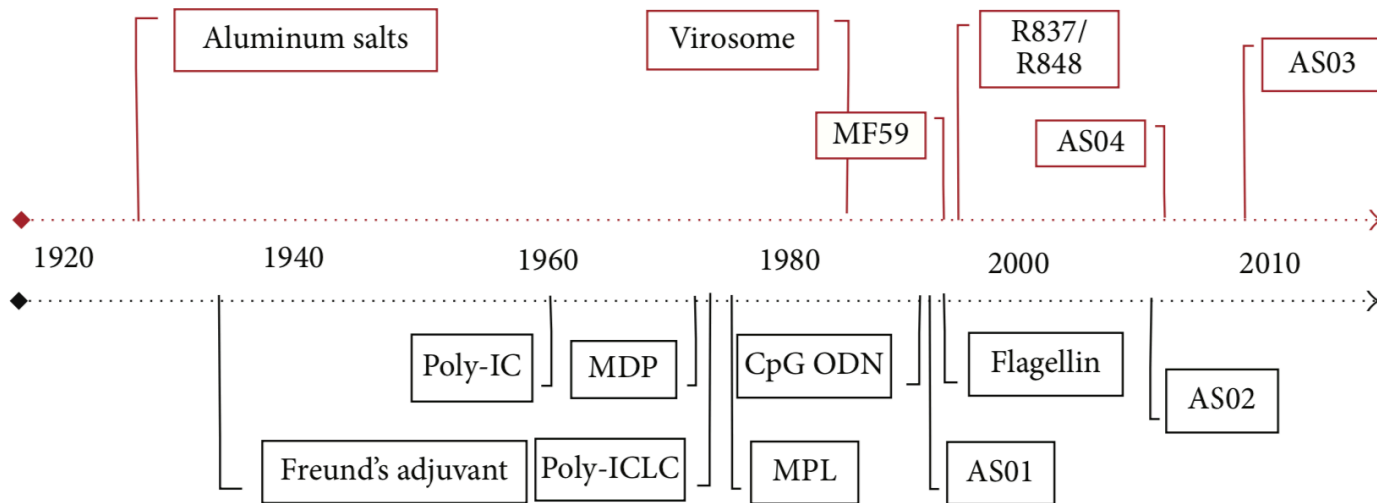
Ventajas al usar adyuvantes

Aumentan respuesta inmune: útil en poblaciones de interés como lactantes, 3a edad, ID

Necesarios en vacunas purificadas

Optimizan antígenos actuales:

- < cantidad Ag
- < número de dosis
- Interés en pandemias, coberturas reducidas, escasez de vacunas



..... Licensed adjuvants

..... Clinical trials

NO TODOS
LOS
ADYUVANTES
LLEGAN A UN
FIN

Adjuvants: *Journal of Immunology Research*, 2016

TABLE 1: Classification of adjuvants.

Type	Adjuvant/formulation
Delivery systems	
Mineral salts	Aluminum salts [alum] Calcium phosphate
Lipid particles	Incomplete Freund's adjuvant MF59 Cochleates
Microparticles	Virus-like particles Virosomes PLA (polylactic acid), PLG (poly[lactide-coglycolide])
Immune potentiators	dsRNA: Poly(I:C), Poly-IC:LC Monophosphoryl lipid A (MPL), LPS Flagellin Imidazoquinolines: imiquimod (R837), resiquimod (848) CpG oligodeoxynucleotides (ODN) Muramyl dipeptide (MDP) Saponins (QS-21)
Mucosal adjuvants	Cholera toxin (CT) Heat-labile enterotoxin (LTK3 and LTR72) Chitosan

Clasificación de los adyuvantes

Adjuvants: *Journal of
Immunology Research*,
2016

Sales minerales: aluminio, fosfato cálcico

Emulsiones adyuvantes

- Adyuvante Completo de Freund (ACF)
- MF59
- AS03

• Micropartículas

- virosomas

Sistemas de liberación

Ejemplos de adyuvantes en vacunas

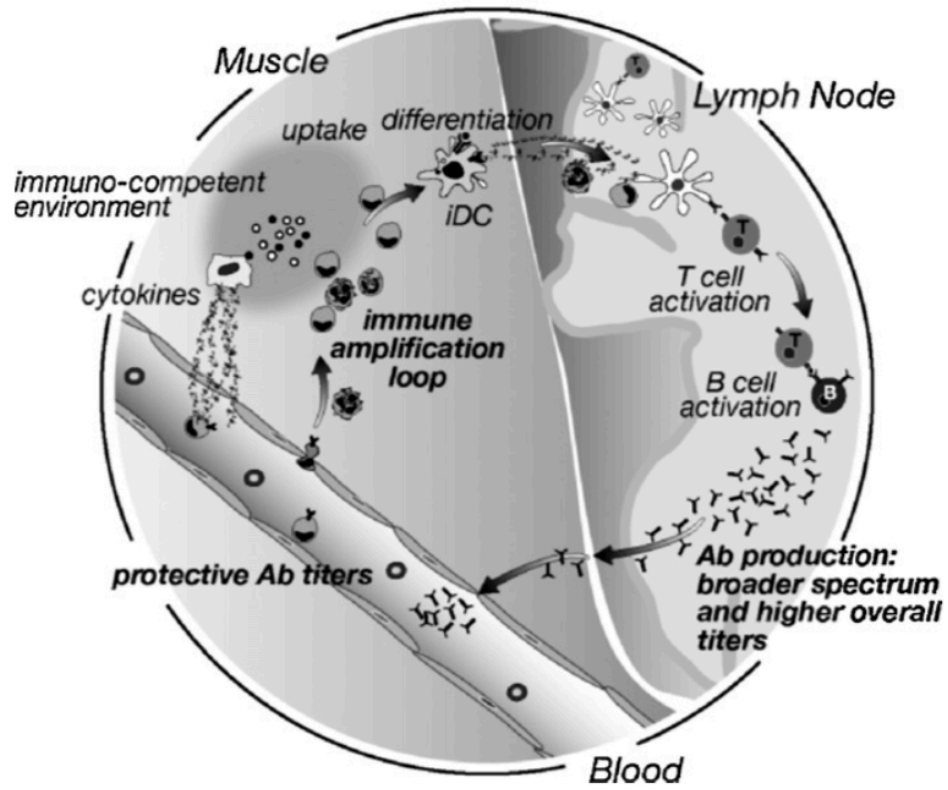
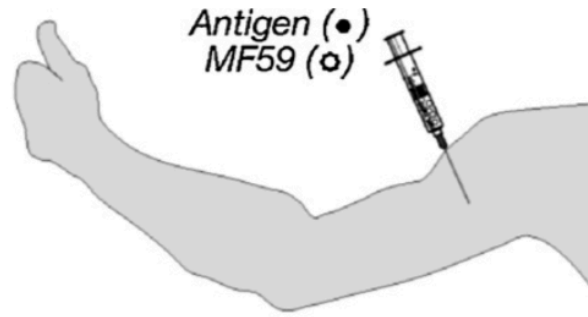
Adyuvante	Vacuna	Producto
Sales de aluminio	DTaP /Tdpa	Boostrix
	DTaP, polio and Hib DTwP, Hib and hepatitis B	Infanrix
	DTaP, polio, Hib and hepatitis B	Infanrix hexa. Hexyon
	Hepatitis B	Engerix
	Hepatitis A	Recombivax
	Hepatitis A	Havrix
	HPV-6/11/16/18	Vaqta
	Influenza (H5N1)	Gardasil
	Pneumococcus (conjugated)	Prevenar. Synflorix
	Meningococo C	Meningitec. Menjugate,
	Meningococo B	NeissVac
		Bexsero

Jornadas AEP, 2017
Expert Rev. Vaccines
 10(4), (2011)

Adyuvante	Vacuna	Producto
Oil-in-water emulsion (MF59)	Gripe A (H1N1) H5N1 Estacional	Focetria Aflunov Fluad® Chiromas®

Adyuvante	Vacuna	Producto
Virosomas	Hepatitis A Gripe	Epaxal® Inflexal®

Jornadas AEP, 2017
Expert Rev. Vaccines
 10(4), (2011)



MF59

Monofosforil lípido A (MPL) Agonista TLR-4

LPS

Flagelina, TLR-5

Imidazolininas. Imiquimod. TLR-7/8

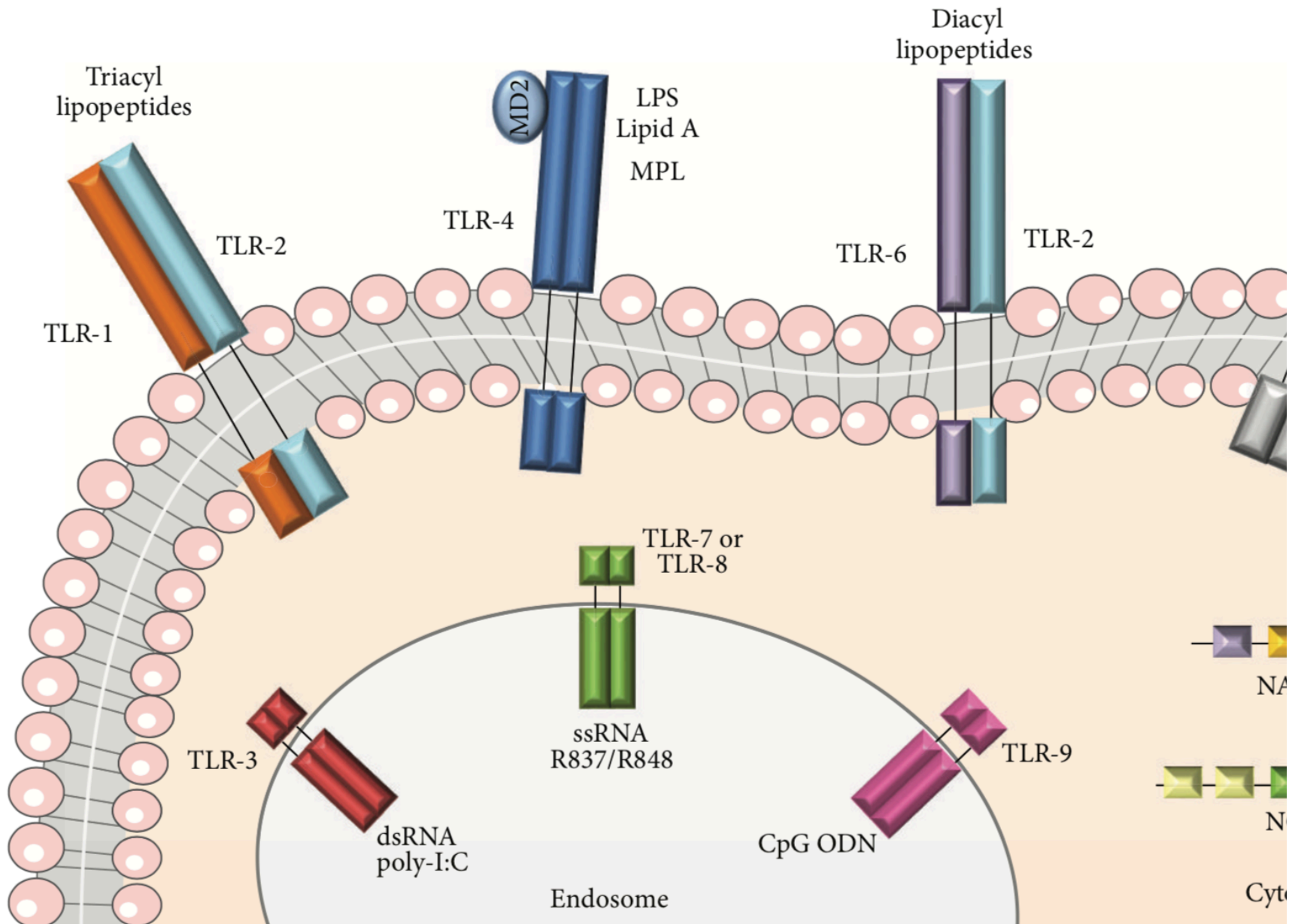
CpG oligodesoxinucleótidos. TLR-9

Muramil dipéptido (MDP) NOD2

Saponinas (QS21)

Inmunopotenciadores:

**acción
inmunoestimuladora**



Interacción con receptores celulares: TLR

Adjuvants: *Journal of Immunology Research*, 2016

Podrían estar también en los 2 grupos anteriores


Toxina colérica

Enterotoxina termolábil de *E. coli*

Chitosan

Adyuvantes de mucosas

Combinación de varias moléculas
con adyuvantes clásicos (aluminio,
liposomas y emulsiones aceite en
agua)

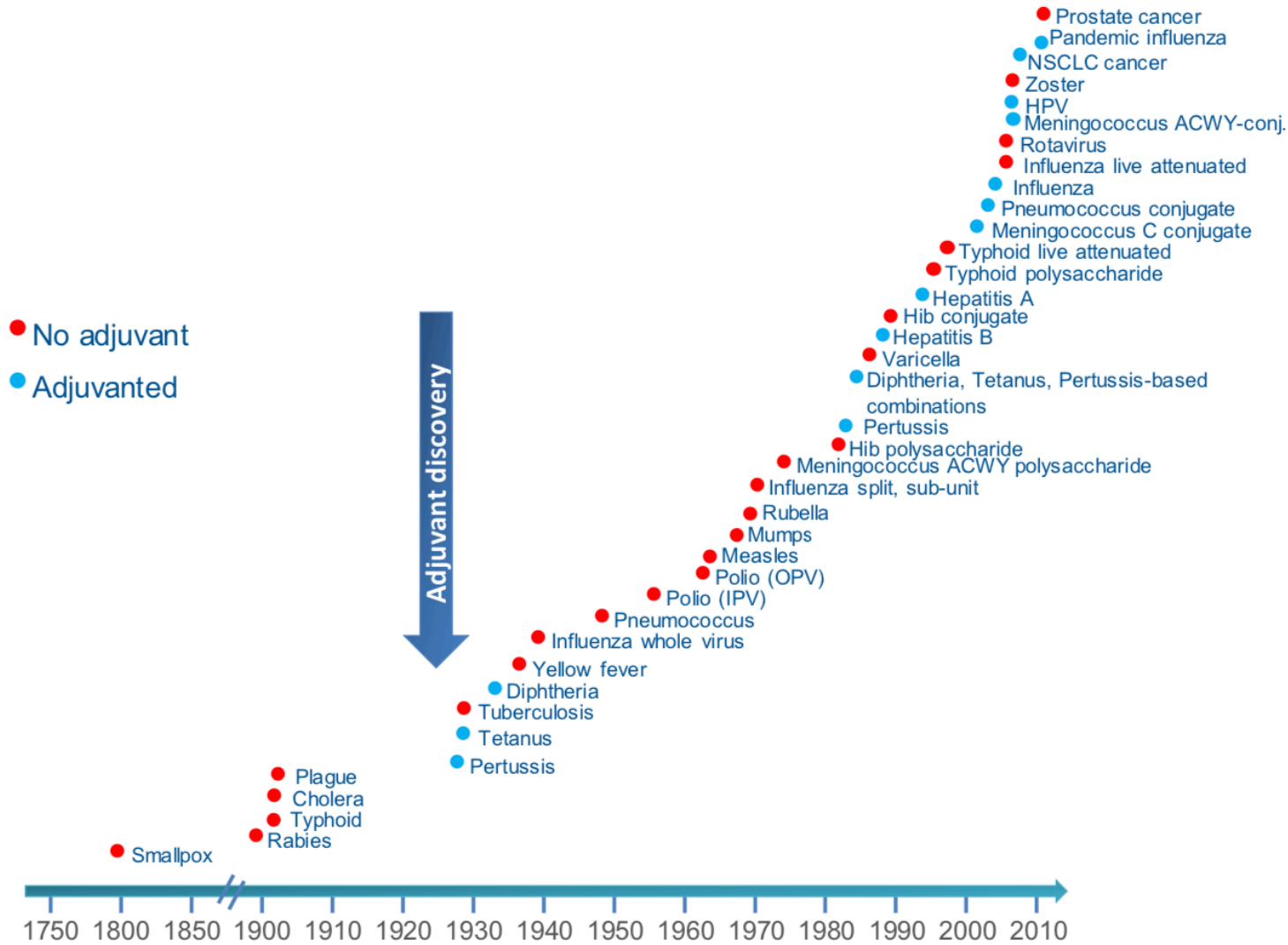


ASO1, ASO2, ASO3, ASO4

Sistemas adyuvantes

Sistema adyuvante	Composición	Vacunas Autorizadas o en estudio fase III	Vacunas en fase I o II	Desarrollo interrumpido
AS01	QS21, MPL y liposomas	Paludismo (Mosquirix) Herpes zoster (Shingrix™)	Paludismo nueva generación TBC, HIV...	
AS02	QS21, MPI y emulsión aceite en agua			HIV TBC
AS03	Emulsión A/A alfatocoferol	Vacuna gripe pre-pandémica H5N1 H1N5 Pandemrix*		
AS04	MPL+ sales de aluminio	VPH Cervarix Hepatitis B Fendrix		

Jornadas AEP, 2017
Expert Rev. Vaccines
 10(4), (2011)



Vacunas c/s adyuvantes

- Licenciado en más de 30 países hace aprox 20 años
- Inicialmente pensado para vacuna influenza adm a personas mayores
- Impacto incluso en cepas del virus no incluídas en la vacuna estacional
- Reducción 23% riesgo de hospitalización por influenza y neumonía
- Disminución de hasta 50% eventos coronarios y cerebrales agudos

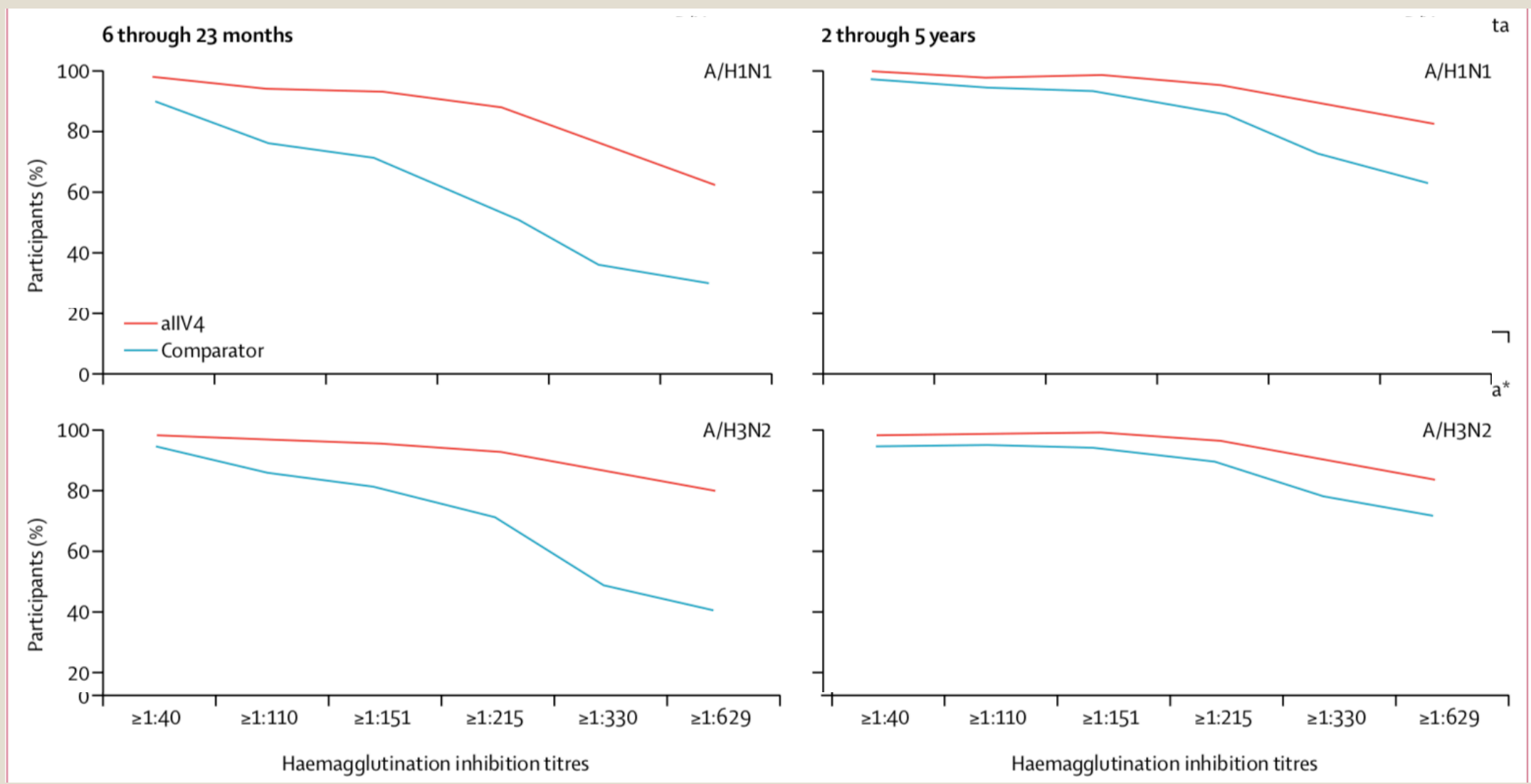
MF59: evidencia

Vaccine 30 (2012) 4341–4348
Vaccine 35 (2017) 513–520

Efficacy, immunogenicity, and safety evaluation of an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza virus vaccine compared with non-adjuvanted influenza vaccine in children: a multicentre, randomised controlled, observer-blinded, phase 3 trial

Lancet Respir Med 2018

- 146 lugares (hospitales, clínicas) en Finlandia, EEUU, Canadá, Italia, Polonia, España, Filipinas, Tailandia y Taiwan
- Niños 6 meses a 5 años, sanos o con FR para influenza grave
- > 5000 niños vacunados en cada grupo



Componentes de algunas de las vacunas suministradas en viales multidosis

- Se utilizan en todo el mundo
- Ocupan en la cadena de frío menos espacio
- Pueden utilizarse en diferentes sesiones de vacunación
- Reducen significativamente los costos de los programas

Preservantes o conservantes

OMS,2019

Timerosal

Por la lactancia materna un niño ingiere el doble de mercurio que todo el que ha podido recibir por las vacunas sin que le suponga ningún riesgo

Contiene cantidades muy pequeñas de etilmercurio

- Excreta + rápido y < acumulación que metilmercurio

Se utiliza para evitar el crecimiento de bacterias y hongos en algunas vacunas inactivadas multidosis

También se utiliza en la producción de algunas vacunas, para inactivar determinados microorganismos y toxinas

Seguridad de las vacunas que contienen timerosal: Declaración del Comité Consultivo de Inmunizaciones (CCI) de la Sociedad Chilena de Infectología

Rev Chil Infect 2007; 24 (5): 372-376

1. El CCI, luego de haber revisado la información disponible, reconoce los efectos tóxicos del metilmercurio en altas dosis. Sin embargo, este efecto está claramente demostrado para el metilmercurio y no así para el etilmercurio (v.g. timerosal).
2. Respecto de los riesgos de toxicidad del timerosal contenido en las vacunas, la evidencia actual indica que no existiría relación entre este compuesto y autismo u otros problemas en el desarrollo neurológico en lactantes.
3. El CCI suscribe la recomendación de la OMS de mantener el uso de vacunas que contienen timerosal, a fin de no poner en riesgo el control de las enfermedades inmunoprevenibles.

Vacunas con timerosal:

- Hep B (Euvax)
- DaPT
- Pentavalente
- Vaxigrip

- Influvac: sin timerosal

Gracias

