

**ARTÍCULO CLÁSICO**

# Comportamiento del Ensayo Clínico de la vacuna pentavalente en la Policlínica Docente Área Norte de Placetas

**MSc. Olga Lidia Alfonso Perez<sup>1</sup>**

**MSc. Eleana Pérez Pérez<sup>2</sup>**

## **RESUMEN**

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de describir el comportamiento de la vacuna pentavalente en la Policlínica Docente Área Norte de Placetas, Provincia de Villa Clara, en el período comprendido de enero de 2005 hasta agosto de 2006. El universo estuvo constituido por 94 niños del área nacidos en esos meses; tras un muestreo aleatorio simple la muestra quedó constituida por 41 lactantes de ambos sexos, después de la aplicación de criterios de inclusión y exclusión. Se realizó una búsqueda activa de eventos adversos por parte de la enfermera observadora en el momento de administrar la vacuna y por el médico o la enfermera del Consultorio Médico durante 24, 48 y 72 horas, a los siete y a los 30 días después de la vacunación; se tomó una muestra de sangre para valorar la respuesta inmunológica. Los eventos adversos informados fueron la fiebre ligera y la febrícula que ocurrieron con más frecuencia durante la primera dosis y en las primeras 24 horas posteriores a la vacunación, durante las segundas y terceras dosis fueron poco menos frecuentes los eventos informados.

**DeCS:**

ENSAYOS CLINICOS

VACUNAS COMBINADAS/efectos adversos

## **SUMMARY**

A descriptive retrospective study was carried out with the aim of describing the behavior of the pentavalent vaccine in the Area Norte Teaching Polyclinic of Placetas, Villa Clara province, during the period from January 2005 to August of 2006. The universe was formed by 94 children of the area who were born during those months. After a simple random sampling and the implementation of the inclusion and exclusion criteria the sample was constituted by 41 breastfeeding babies of both sexes. An active search of adverse effects was carried out by the observing nurse at the time of administering the vaccine, and by the doctor or the nurse of the Medical Consulting Room 24, 48 and 72 hours after vaccination, and 7 and 30 days after vaccination. A blood sample was taken to assess the immunologic response. The adverse effects reported were a mild fever and febricula that occurred more frequently during the first dose and during the first 24 hours after vaccination. During the second and third dose the reported effects were less frequent.

**MeSH:**

CLINICAL TRIALS

VACCINES, COMBINED/adverse effects

## INTRODUCCIÓN

La vacunación es la acción de salud con mejor balance costo-beneficio, tiene un impacto positivo espectacular en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por enfermedades infecciosas pues las previene, sobre todo en los primeros años de vida.<sup>1</sup> Cada año las vacunas previenen alrededor de tres millones de muertes y evitan incapacidades en cerca de un millón de niños.<sup>2,3</sup> Este procedimiento tiene un impacto directo sobre la economía al disminuir los costos en tratamientos y hospitalizaciones.<sup>4</sup> Con la creación, desde 1962, del Programa Nacional de Inmunización en Cuba se han aplicado más de 230 millones de dosis de vacunas simples o combinadas dirigidas a la prevención de enfermedades como la poliomielitis, la difteria, el tétanos, la tosferina, el sarampión, la rubéola, la parotiditis, la hepatitis B, la haemophilus influenzae, la meningitis meningocócica, la fiebre tifoidea y la tuberculosis; ocho de ellas desarrolladas y producidas en Cuba.<sup>5</sup>

La pentavalente es una vacuna combinada que existía en el mundo, era fabricada solamente por la firma francesa Glaxo Smith Kline y resultaba muy costosa y de difícil adquisición; la cubana (Heberpenta) ha sido desarrollada por los científicos del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).<sup>6</sup>

En el esquema de vacunación vigente se conocen la seguridad, la inmunogenicidad y los eventos adversos de las vacunas que se administran, pero al producirse esta vacuna pentavalente se desconocía sobre la protección que confiere, la interferencia o no entre diferentes antígenos y la posible potencialización o no de los eventos adversos.<sup>7-10</sup> Con esta investigación se logró el objetivo fundamental: describir los eventos adversos más frecuentes informados en los lactantes vacunados y la seguridad de la vacuna según la respuesta inmunológica.<sup>9,10</sup>

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo para describir el comportamiento de la vacuna pentavalente en la Policlínica Docente Área Norte de Placetas en el período comprendido entre enero de 2005 hasta agosto de 2006. El universo quedó constituido por 94 niños del área nacidos en esos meses, para la selección de la muestra se tuvieron en cuenta:

### **Criterios de inclusión:**

- Recién nacidos a término de cualquier sexo, sanos, con historia y examen clínico normales.
- Evaluación nutricional por encima del 10mo percentil, tanto al nacer como en el lactante, antes de cada dosis.
- Hijos de madres con antígenos del virus de la hepatitis B negativos durante el embarazo.
- La voluntariedad para el estudio.
- No haber recibido vacunas contra el tétanos, la difteria, la tos ferina, la hepatitis B o la haemophilus influenzae previo al inicio ni cuando la vacunación se inicie.

### **Criterios de exclusión:**

- Ausencia de cualquiera de los criterios de inclusión.

- Temperatura de 37°C ó más en el momento de administrar la vacuna ó 24 horas previas o tener alguna enfermedad infecciosa aguda.
- Presentar alguna malformación congénita, enfermedad endocrino metabólica, encefalopatía convulsiva, enfermedad crónica hepática o de los sistemas hemolinfopoyético, respiratorio, urogenital, etc.
- Ictericia de cualquier origen o enfermedad hepática aguda.
- Si la familia planea mudarse o moverse durante el período del estudio.

Tras un muestreo aleatorio simple la muestra quedó constituida por 41 lactantes, todos participaron con la autorización voluntaria y por medio del consentimiento informado de sus padres, solo cuatro lactantes no finalizaron el ensayo; uno por trasladarse a otra provincia y los tres restantes porque aparecieron tardíamente y retrasaron el esquema de vacunación.

Para la recogida de la información se utilizó un formulario con las siguientes variables: la edad, el sexo, la evaluación nutricional, la temperatura y el examen físico además de los eventos adversos acontecidos en las primeras 24, 48 y 72 horas después de administrada la vacuna y el informe de laboratorio para valorar la respuesta inmunológica realizado un mes después de aplicada la última dosis. Los formularios se llenaron en los consultorios médicos y en visitas realizadas a los domicilios por el equipo de investigadores.

## RESULTADOS

**Tabla 1.** *Distribución de los niños según la valoración nutricional*

<b>Características basales de los niños</b>		
<b>Variables</b>		
Edad (meses); Media±DE	6.5	± 1.6
Talla (m); Media±DE	0.6	± 0.3
Peso (g); Media±DE	5062.2	± 876.9
<b>Evaluación nutricional; n (%)</b>		
10 percentil	10	(24.4%)
25 percentil	11	(26.8%)
50 percentil	12	(29.3%)
75 percentil	5	(12.2%)
90 percentil	3	(7.3%)

*Fuente: Historias clínicas*

La tabla 1 muestra la valoración nutricional realizada a los niños antes de la administración de cada dosis de vacuna; la totalidad de los niños estaban eutróficos y el mayor por ciento en el 50 percentil.

**Tabla 2.** *Eventos adversos por dosis administrada*

<b>Evento</b>	<b>Dosis 1</b>		<b>Dosis 2</b>		<b>Dosis 3</b>	
Vómitos	1	(2.4%)	0	0.0%	0	(0.0%)
Eritema	1	(2.4%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Febrícula	5	(11.9%)	1	(2.6%)	3	(8.1%)
Fiebre	20	(48.2%)	6	(15.8%)	5	(13.5%)
No. eventos	15	(37.5%)	31	(81.6%)	29	(78.4%)

*Fuente: Historias clínicas y entrevista a la madre*

Los eventos adversos más frecuentes aparecen recogidos en la tabla 2: predominaron la fiebre y la febrícula, que aparecieron durante la administración de la primera dosis.

**Tabla 3.** *Distribución de la temperatura por tiempo de seguimiento y dosis administrada*

<b>Temperatura corporal* por tiempo de seguimiento y dosis administrada</b>						
<b>Tiempo de seguimiento</b>	<b>Dosis 1</b>		<b>Dosis 2</b>		<b>Dosis 3</b>	
1 hora	36.6	(36.5; 36.7)	36.6	(36.4; 36.7)	36.4	(36.3; 36.5)
24 horas	38.3	(38.1; 39.1)	38.4	(38.2; 39.0)	38.4	(38.0; 38.8)
48 horas	36.4	(36.2; 36.5)	36.3	(36.2; 36.3)	36.2	(36.1; 36.3)
72 horas	36.2	(36.1; 36.3)	36.2	(36.2; 36.3)	36.2	(36.1; 36.3)
7 días	36.2	(36.1; 36.3)	36.2	(36.1; 36.3)	36.2	(36.1; 36.3)
30 días	36.2	(36.1; 36.3)	36.2	(36.2; 36.3)	36.2	(36.1; 36.3)

\* Media e intervalo de confianza al 95%

El comportamiento de la fiebre por tiempo de seguimiento y según la dosis administrada se muestra en la tabla 3. El principal evento adverso informado resultó ser la fiebre; no obstante, la elevación de la temperatura corporal no fue significativa en el estudio.

**Tabla 4.** *Títulos de anticuerpos por vacunas*

<b>Media geométrica de anticuerpos (MGT)</b>	
Anticuerpos	MGT
HIB	14.2
Tétanos	0.9
Difteria	0.7
Pertussi	37.8
Hepatitis B	710.6

*Fuente: Informe de laboratorio*

En la tabla 4 se muestran los títulos de anticuerpos adquiridos por los infantes con la administración de la vacuna pentavalente cubana; todos se comportaron por encima de los valores normales.

**Tabla 5.** *Distribución de los niños según la respuesta inmunológica*

<b>Respuesta inmunológica</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Inmunizado	37	100
No inmunizado	0	0

*Fuente: Resultados de laboratorio*

El nivel de inmunidad alcanzado por los niños después de administrada la vacuna fue de un 100% de inmunización. (tabla 5)

## DISCUSIÓN

Durante el estudio se seleccionó una muestra de 41 niños, todos estaban eutróficos, condición indispensable para entrar al estudio; no obstante, el mayor por ciento estuvo en el 50 percentil según las tablas cubanas de peso para la talla.<sup>11</sup>

La evaluación del crecimiento es un medio útil y eficaz para conocer el estado de salud y de nutrición de los niños en Cuba. Se han obtenido las curvas de crecimiento a partir de los estudios de Jordán; se presentan en forma de percentiles que indican ciertas posiciones dentro de la distribución de los valores en que normalmente puede fluctuar una dimensión cuando se ordenan éstos en magnitudes ascendentes o descendentes al agrupar a niños de la misma edad cronológica.<sup>12</sup> El percentil es un concepto matemático que se define como el lugar que ocuparía un niño en una serie de 100 niños normales ordenados de menor a mayor.<sup>13</sup>

Los eventos adversos más frecuentes que presentaron los infantes se observaron durante la primera dosis y son la fiebre y la febrícula, en forma leve y moderada, ceden en corto tiempo y, en muchos casos, sin necesidad de tratamiento; durante las segundas y terceras dosis no se informaron eventos adversos. Llama la atención que el dolor en el sitio de la inyección no fue informado en ningún niño; este es un evento al que se refiere toda la literatura revisada.<sup>14</sup>

Como todos los lactantes fueron examinados antes de ser vacunados se eliminó la posibilidad de que la inmunización se produjera en coincidencia con cualquiera de las enfermedades que son frecuentes en esta edad; por tanto, los eventos adversos informados no se relacionan con la morbilidad, estos eventos se produjeron fundamentalmente por la vacuna DPT (o en ocasiones DTP) -mezcla de tres vacunas que inmunizan contra la difteria, *Bordetella pertussis* (la tos ferina) y el tétanos-, pues la vacuna contra la hepatitis B y la haemophilus produce, ocasionalmente, reacciones sistémicas como fiebre -que generalmente no sobrepasa los 38°C- La vacuna DPT puede presentar reacciones localizadas leves dadas por eritema, dolor y molestia, inflamación e induración en el lugar de la inyección; generalmente son transitorias y desaparecen sin tratamiento. También se señala que los eventos adversos locales pueden aparecer, en algunos casos, posiblemente relacionados al adyuvante de hidróxido de aluminio; según lo informado por algunos autores.<sup>15</sup>

Pena<sup>16</sup> y colaboradores plantean que las reacciones locales, la fiebre y otros síntomas generales pueden ser parte de la respuesta inmunitaria normal de cualquier vacuna. La experiencia clínica con la vacuna Heberpenta refiere que la fiebre y la febrícula son los eventos adversos predominantes, otros eventos adversos encontrados con una frecuencia superior al 1% con relación al total de dosis administradas son: dolor a la palpación e induración en el sitio de inyección, eritema, irritabilidad e hipotermia; el estudio no informó prurito, anorexia y eritema palmar.

Se evidenció una elevación de la temperatura a las 24 horas en todas las dosis, pero fue una fiebre de moderada a leve, su promedio osciló entre 38.3-38.4°C; cuando se aplicó el procedimiento estadístico arrojó un nivel de confiabilidad del 95%. Un intervalo de confianza del 95% considera que una probabilidad es grande cuando su valor es superior a 0.95.

Una vez que se obtuvieron los resultados de los títulos de anticuerpos se calcularon las medias geométricas: la MGT de anticuerpos para hepatitis B resultó 710.6UI/L, lo que indica que los niños están protegidos contra la enfermedad pues se consideran valores protectores de anticuerpos por encima de 10UI/L. En el caso de HIB, la MGT resultó de 14.2microgramos/ml, por lo que se puede plantear que los niños están protegidos a largo plazo, lo que se considera así cuando se alcanzan valores de anticuerpos por encima de 1microgramo/ml. Para la difteria y el tétanos el valor protector es por encima de 0.1UI/ML, para pertussis son valores normales o mayores a 11UN.

Se demostró que la vacuna era capaz de inducir una respuesta inmunológica similar a los componentes de forma independiente y no se observaron interferencias en la respuesta de los antígenos que la forman.<sup>17</sup>

El estudio clínico de Heberpenta describe una elevada inmunogenicidad para los cinco antígenos que la componen, lo que se demuestra en los porcentajes de seroprotección obtenidos -por ciento de vacunados con títulos de anticuerpos protectores: para hepatitis B (99.5%), tétanos (99.5%), difteria (99.5%), pertussis (100.0%) e HIB (98.0%)-.

El 100% de los vacunados quedaron inmunizados pues los valores de las diferentes vacunas están por encima de los normales, estos resultados coinciden con los informados por Verena Muzio, Jefa del Departamento de Vacunas del CIGB, que señala que en la etapa de evaluación clínica quedaron demostradas la seguridad y la eficacia de la pentavalente cubana porque produce anticuerpos protectores contra cinco antígenos vacunales y más del 95 por ciento de los niños quedan inmunizados; auguró que la vacuna, además de garantizar la inmunización a la totalidad de los pequeños en la mayor de las Antillas, podrá comercializarse y, actualmente, se inician los registros sanitarios en diferentes países.<sup>18</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vacunación/Inmunización. En: Álvarez Sintés R. Medicina general integral. Salud y medicina [Internet]. La Habana: Ciencias Médicas; 2008 [citado el 9 de julio de 2009]. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros\\_texto/mgi\\_tomoi\\_seg\\_edicion/cap20.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/mgi_tomoi_seg_edicion/cap20.pdf)
2. Galindo Santana BM. Importancia de la vacunación en la atención primaria de la salud. Tele conferencia [CD-ROM]. Maestría de Atención Integral al Niño. La Habana; 2005.
3. Tregnaghi M, López P, Rocha C, Rivera L, Pierre David M, Rüttimann R, et al. Nueva vacuna combinada DTPw-HB/Hib para la vacunación primaria y de refuerzo de menores

- de un año en América Latina. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2006 Mar [citado el 2 de mayo de 2002]; 19(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-49892006000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892006000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
4. Ochoa Azze RF. Vacunas. Desarrollo actual y tendencias inmunoepidemiología y estrategias de vacunación. La Habana: Ciencias Médicas; 2007.
  5. González Alemán M, Valcárcel Sánchez M, Galindo Sardiñas MA. Inmunizaciones en Cuba. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2009 [citado el 19 de abril de 2009]; 81(Sup): [aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol81\\_05\\_09/ped10509.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol81_05_09/ped10509.pdf)
  6. Ensayo Clínico de la vacuna Heberpenta. Boletín de la Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2009 ene [citado 2009 feb6]; [aprox 2 p]. Disponible en: [www.cigb.edu.cu/pages/87.htm](http://www.cigb.edu.cu/pages/87.htm)
  7. Mecanismos efectores de las reacciones inmunitarias mediadas por las células T. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Inmunología celular y molecular. 3 ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000 p.309.
  8. Alerm González A. Maduración del sistema inmune y vacunaciones: ¿Diferencias en las respuestas y riesgo incrementado de alergia? Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2005 [citado 3 marzo 2009]; 4(5): [aprox 7 p.]. Disponible en: [http://www.ucmh.sld.cu/rhab/vol4\\_num5/maduracion\\_del\\_sistema.htm](http://www.ucmh.sld.cu/rhab/vol4_num5/maduracion_del_sistema.htm)
  9. Folleto de estudio [Internet]. 2008 [citado el 9 de julio de 2008]. Disponible en: [www.cub.ops-oms.org/boletines/](http://www.cub.ops-oms.org/boletines/)
  10. Sistema de Salud en Cuba [Internet]. 2007 [citado el 16 de Jun de 2007]. Disponible en: <http://www.infomed.sld.cu>
  11. Gutiérrez Muñoz JA, Berdasco Gomez A, Esquivel Lauzurique M, Jiménez Hernández JM, Podada Lima E, Rubén Quezada M, et al. Crecimiento y Desarrollo. En: Pediatría. 2<sup>da</sup> ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2006. p. 27-30.
  12. Evaluación del crecimiento en niños. En: Machado Fernández O. Manual de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en pediatría. La Habana: Pueblo y Educación; 1986. p. 155-176.
  13. Tojo R. Crecimiento normal. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 7<sup>ma</sup> ed. Barcelona: ESPAX; 2006. p.32.
  14. Abarca VK. Vigilancia de eventos adversos a vacunas. Rev Chil Infectol [Internet]. 2007 Feb [citado el 2 de abril de 2009]; 24(1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182007000100008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182007000100008&script=sci_arttext)
  15. Berdasquera Corcho D, Suárez Larreinaga CL, Jiménez Sans L. Vigilancia de eventos adversos a vacunas. Un problema en la comunidad. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2000 [citado el 23 de abril de 2009]; 16(4): [aprox. 8]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252000000400013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000400013)
  16. Peña Machado A, Triana Rodríguez TM, Menéndez Hernández J, Mirabal Sosa M, Armesto del Río M, Baró Suárez M, et al. Seguimiento de la reactogenicidad de la vacuna DTP cubana, utilizando dos métodos paralelos. Vaccimonitor [Internet]. 2005 [citado el 16 de mayo de 2009]; 14(1): [aprox. 2 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-028X2005000100002&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-028X2005000100002&script=sci_arttext)
  17. Martínez E, Expósito NS, Cardoso D, Arsenio P, Herrera L, Campa C, et al. Desarrollo, registro y aplicación de la vacuna Pentavalente cubana. XVI Forum de Ciencia y Técnica [Internet]. 2007 [citado el 9 de julio de 2009]. Disponible en: <http://www.forumcyt.cu/UserFiles/forum/Textos/0303644.pdf>
  18. Menchaca R. Nueva vacuna pentavalente inmunizará a niños cubanos. Rev Inf CubAhora [Internet]. 2010 [citado el 19 de octubre de 2010]; 11: [aprox. 3 p.]. Disponible en: [http://www.cubahora.cu/index.php?tpl=buscar/ver-not\\_buscar.tpl.html&newsid\\_obj\\_id=1013011](http://www.cubahora.cu/index.php?tpl=buscar/ver-not_buscar.tpl.html&newsid_obj_id=1013011)

## **DE LOS AUTORES**

1. Licenciada en Enfermería. Master en Atención Integral al Niño. Profesora Instructora. Policlínica Docente Área Norte de Placetas. Villa Clara.
2. Especialista de I Grado en Pediatría. Master en Atención Primaria de Salud. Profesora Auxiliar. Policlínica Docente Área Norte de Placetas. Villa Clara.