

Inmunogenicidad de las vacunas contra la difteria, tétanos, pertusis y polio oral administradas en el calendario vacunal a la edad de 2, 4 y 6 meses y en su coadministración con la vacuna contra la hepatitis B a los 0, 2 y 6 meses

J. Arístegui Fernández*, J. Muñiz Saitua***, A. Pérez Legorburu*, M. Imaz Pérez**, J.P. Arrate Zugazabeitia*, M.D. Suárez Fernández**, M.D. Goiri Zabala***

Resumen. Se ha estudiado la inmunogenicidad de las vacunas contra la difteria, tétanos, pertusis y polio oral en 1.408 niños sanos de los cuales 677 (Grupo I) recibieron las vacunas DTP-polio oral a los 2, 4 y 6 meses, y además la vacuna contra la hepatitis B (HB) a los 0, 2 y 6 meses, haciendo coincidir la 2ª y 3ª dosis de vacuna contra la HB con la 1ª y 3ª dosis de vacuna DTP-polio oral. Los 731 niños restantes del total (Grupo II) recibieron únicamente las vacunas DTP y polio oral a los 2, 4 y 6 meses de edad. En 590 niños del Grupo I y en 329 del Grupo II, que cumplieron el programa vacunal completo y en los que se practicó entre 40-60 días después de la última dosis de vacuna (mes 7) una extracción de sangre para estudio serológico postvacunal, se procedió a valorar la inmunogenicidad de la vacuna antipolio oral. Los resultados muestran una eficacia vacunal contra la poliomyelitis del 96% para el serotipo I y del 100% para el serotipo II en ambos grupos y del 98% para el serotipo III en el Grupo I y del 97,3% en el Grupo II. En 423 niños del Grupo I y en los 329 niños del Grupo II se valoró la inmunogenicidad de la vacuna DTP. El 97% de los niños vacunados de ambos grupos presentaron anticuerpos protectores contra la tos ferina. El 100% de los niños de ambos grupos seroconvirtieron para el tétanos y la difteria. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de niños seroconvertidos entre ambos grupos de estudio, ni en la media geométrica de los títulos obtenidos (GMT). Se concluye que la vacuna de la DTP y polio oral es altamente inmunogénica cuando se administran en el calendario vacunal a los 2, 4 y 6 meses de edad y que la respuesta inmunológica no se ve interferida cuando se administran simultáneamente con la vacuna de la HB.

An Esp Pediatr 1996;44:25-28.

Palabras clave: Vacunas DTP; Polio oral; Hepatitis B; Calendario vacunal; Inmunogenicidad.

IMMUNOGENICITY OF ORAL DIPHTHERIA, TETANUS, PERTUSSIS (DTP) AND POLIO VACCINES ADMINISTERED AT 2, 4 AND 6 MONTH AND WITH SIMULTANEOUS ADMINISTRATION OF HEPATITIS B VACCINE AT 0, 2 AND 6 MONTHS OF AGE

Abstract: The immunogenicity of oral diphtheria, pertussis, tetanus, (DPT) and polio vaccines was examined. Six hundred seventy-seven children (Group I) were given hepatitis B vaccine at 0, 2, and 6 months of age and the oral DTP-polio vaccines were administered at 2, 4 and 6 months of age. A control group of 731 children (Group II) received only oral DTP-polio vaccines. In both groups the vaccine efficacy against poliomyelitis was 96% for serotype I and 100% for serotype II. For serotype III, the vaccine efficacy was 98% and 97% for

groups I and II, respectively. In both groups 97% of the children had antibodies against B. pertussis and all children were positive for tetanus and diphtheria. No immune interference between the oral DPT and polio vaccines and the hepatitis B vaccine when they were given simultaneously could be demonstrated as the immune response to the DPT and polio vaccines were identical in both groups. It can be concluded that the simultaneous administration of the hepatitis B vaccine with the DPT and polio vaccines did not interfere with the immune response to the other antigens.

Key words: DPT. Polio. Hepatitis B vaccines. Immunogenicity. Vaccination calendar.

Introducción

Actualmente existen alrededor de 350 millones de portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB) en el mundo y se calculan entre 1-2 millones las muertes al año directamente relacionadas con la infección por este virus⁽¹⁾. El 30-40% de todos los portadores crónicos de hepatitis B en el mundo son el resultado de una transmisión madre-hijo y otro 30-40% son debidos a transmisión niño-niño⁽²⁾. El 70-90% de los hijos nacidos de madres HBsAg (+) y HBeAg (+) se convierten en portadores crónicos de la enfermedad en los tres primeros meses de vida y el 25-30% de ellos morirán de cáncer primario de hígado en la edad adulta⁽³⁾.

Desde el punto de vista epidemiológico, Europa puede ser dividida en tres tipos diferentes según la prevalencia de infección por el VHB⁽⁴⁾. Según esta clasificación España estaría integrada en el tipo III con una tasa de portadores de HBsAg (+) entre el 1-5% de la población general. En los países de baja endemicidad (Norte América, Europa Occidental, Australia), en los que la tasa de portadores de HBsAg (+) es del 0-2% y con una prevalencia de infección del 4-10% en la población general, la principal medida de prevención de la infección por el VHB ha sido hasta el momento actual la vacunación selectiva de los sujetos con riesgo incrementado de infección y pertenecientes a los llamados «grupos con prácticas de riesgo», además del screening de gestantes HBsAg (+) y la vacunación selectiva de los recién nacidos de madres HBsAg (+). La experiencia acumulada a nivel internacional pone de manifiesto que con esta estrategia no se ha conseguido controlar la difusión del VHB en la comunidad y seguirán apareciendo nuevos casos de hepatitis B que perpetuarán la endemia mundial⁽⁵⁾.

Sin embargo, existen otras estrategias de actuación que posibilitan el control de la difusión del VHB con mayor eficacia y

*Departamentos de Pediatría y de **Microbiología, Hospital de Basurto, Bilbao. Universidad del País Vasco. ***Delegación Territorial de Vizcaya. Osakidetza. Correspondencia: J. Arístegui, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Dpto. de Pediatría, Hospital de Basurto, 48013 Bilbao.

Recibido: Agosto 1994
Aceptado: Marzo 1995

Tabla I Características de los grupos vacunales

Comparación de grupos vacunales	Grupo I Nº = 677	Grupo II Nº = 731
Peso medio	3.260 g	3.300 g
Rango	2.060-4.630 g	2.000-6.600 g
Edad media gestación	39,7 semanas	39,6 semanas
Rango	35-43 semanas	34-43 semanas
Edad media materna	28,6 años	30,8 años
Rango	14-46 años	16-44 años
Lactancia materna	78%	69%
Calendario vacunal	VHB 0, 2, 6 mes. DTP-polio 2, 4, 6 mes.	DTP-polio 2, 4, 6 mes.

en menor espacio de tiempo. Una buena opción consiste en ampliar a lo anterior reseñado la vacunación en masa de los adolescentes entre los 11-14 años de edad. Esta estrategia supone un considerable avance en la lucha contra la difusión del VHB ya que permite actuar sobre el grupo etario más susceptible a una probable infección por dicho virus al protegerles antes de iniciar la actividad laboral, sexual o las prácticas de riesgo. En nuestro país, en el que el máximo pico de incidencia de infección se observa a partir de la edad de la adolescencia, esta pauta ha sido recientemente adoptada por diferentes Comunidades Autónomas. Al instaurarse la vacunación durante la etapa escolar, la cobertura vacunal y la cumplimentación de la pauta (tres dosis en 6 meses) puede ser dificultosa en algunos casos y los beneficios de esta estrategia se alcanzan a corto-medio plazo. Otra estrategia es la constituida por la vacunación universal de los recién nacidos, la vacunación selectiva de sujetos con riesgo incrementado de infección y la vacunación en masa de los adolescentes realizada temporalmente durante los primeros 11-14 años del programa hasta que alcanzaran esa edad los niños vacunados en la época neonatal. Constituye sin duda la estrategia más efectiva en la eliminación del VHB en una comunidad y los beneficios se alcanzan a corto-medio-largo plazo. Esta estrategia ha sido adoptada en nuestro país por las Comunidades Autónomas de Navarra, La Rioja, Galicia y Valencia. A nivel internacional la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁶⁾ en abril de 1991, el Center for Diseases Control (CDC)⁽⁷⁾ en noviembre de 1991 y el Committee on Infectious Diseases de la American Academy of Pediatrics⁽⁸⁾ en abril de 1992, la recomiendan como la mejor estrategia para el control de la hepatitis B.

En base a estas recomendaciones hemos realizado un estudio en el que a los recién nacidos de nuestro hospital se les administraba la primera dosis de la vacuna HB al nacimiento en el hospital (mes 0) y las dos dosis restantes en asociación con las otras vacunas (DTP-polio oral) del calendario vacunal a los 2 y 6 meses de edad. Los objetivos planteados fueron evaluar si la administración simultánea de la vacuna HB administrada a los 0, 2 y 6 meses interfiere o no la respuesta inmunológica de las vacunas DTP y polio oral que se administran en el calendario vacunal de nuestra Comunidad a los 2, 4 y 6 meses de edad, y

por otra parte, poder evaluar la inmunogenicidad de las vacunas contra la difteria, tétanos, tos ferina y polio oral que habitualmente se utilizan en nuestro medio.

Material y métodos

Se obtuvo la autorización del Comité Ético de Investigación del Hospital para la realización del estudio y se explicó a los padres el objetivo del programa, obteniéndose el consentimiento de participar en el mismo. Se captaron 1.408 niños sanos, de los cuales 677 (Grupo I) recibieron las vacunas DTP-polio oral a los 2, 4 y 6 meses, y además la vacuna contra la HB a los 0, 2 y 6 meses, haciendo coincidir la 2ª y 3ª dosis de vacuna contra la HB con la 1ª y 3ª dosis de vacuna DTP-polio oral. Los 731 niños restantes del total (Grupo II) recibieron únicamente las vacunas DTP y polio oral a los 2, 4 y 6 meses de edad. En la tabla I se muestran las principales características de ambos grupos vacunales.

Se excluyeron de la captación los recién nacidos de madres HBsAg (+) y/o VIH (+), los recién nacidos de peso inferior a 2.000 gramos y aquéllos que presentaban patología neonatal relevante (cromosomopatías, infecciones, sufrimiento fetal, etc.). Sólo se consideraron para el estudio de inmunogenicidad a los niños que fueron vacunados con un intervalo de ± 2 semanas respecto a la fecha cronológica exacta en la que les correspondía la dosis vacunal y además cumplieron el calendario vacunal completo. Del total, en 590 niños del Grupo I y en 329 niños del Grupo II, que cumplían los requisitos anteriores, se practicó una extracción de sangre entre 40-60 días después de la última dosis de vacuna (mes 7) y se procedió a valorar la inmunogenicidad de la vacuna anti-polio oral. De los 590 niños del Grupo I en 423 (no se realizó en la totalidad por limitación en la cantidad de reactivos serológicos disponibles) y en los 329 del Grupo II se valoró la respuesta serológica de la vacuna DTP.

Las vacunas utilizadas en el estudio fueron: Vacuna VHB Engerix B pediátrica -SKF- (0,5 ml = 10 µg). Vacuna DTP Neo -Diftepertus-Llorente- (0,5 ml = 25 Lf toxoide diftérico, 10 Lf toxoide tetánico y $15 \cdot 10^6$ bacilo pertusis). Vacuna polio oral -Llorente- (1 ml = $10^{5,0-6,0}$ DICT₅₀ de tipo I, II y III de cepa Sabin). Se utilizaron los mismos lotes y método de conservación en cada una de las vacunas DTP y polio oral que se administraron a ambos grupos. La vacuna DTP se administró en la cara anterolateral del muslo derecho y la vacuna contra la hepatitis B, en la cara anterolateral del muslo izquierdo. La administración fue vía intramuscular con aguja de 2,54 x 0,6 (23G x 1") con inclinación de 45°. La vacuna antipoliomielítica se administró por vía oral.

La determinación cuantitativa de anticuerpos contra difteria y tétanos se ha realizado con técnica de enzoinmunoanálisis comercial «Tetanus IgG ELISA» y «Diphtheria ELISA» (Laboratorios Virotech). Se han considerado seropositivos títulos $\geq 0,1$ UI/ml. Los anticuerpos contra tos ferina se han determinado por enzoinmunoanálisis comercial cualitativo «Pertussis ELISA» (Laboratorios Virotech). Los anticuerpos contra poliomyelitis se han determinado para cada serotipo (I, II

Tabla II Inmunogenicidad de la vacuna antipolio

Anticuerpos Antipolio > 1/4	Análisis OR Chi «P»	Grupo I N° = 590	Grupo II N° = 329
Serotipo I	1,17 0,19 0,6629	565 (95,8%)	317 (96,4%)
Serotipo II	- - -	590 (100%)	329 (100%)
Serotipo III	0,74 0,47 0,4952	578 (98%)	320 (97,3%)

y III) mediante seroneutralización cualitativa. Se determinó la capacidad de neutralizar 100 DICT₅₀ de cada serotipo de virus polio con una dilución sérica de 1/4 en placa microtiter de fondo plano. Para ello se han usado las cepas salvajes Mahoney (Polio I), MEF-1 (Polio II) y Sauket (Polio III). Se incubaron por duplicado 25 microlitros de la dilución sérica con 25 microlitros del inóculo vírico conteniendo 100 DICT₅₀ durante 3 horas a 37°C. Posteriormente se añadieron 100 microlitros de una suspensión de células Vero y se mantuvo 5 días a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5%. Se observó el efecto citopático al primer, segundo y tercer día. Se consideraron positivos aquellos sueros en los que no se demostró efecto citopático.

Todos los datos obtenidos han sido informatizados con un programa específico (D-Base III-Clipper), analizándose los datos con los programas EPIINFO V5 y D-Base III. Se ha estimado la eficacia vacunal tanto en términos cualitativos (positivos/negativos) como mediante la media aritmética, desviación estándar y título medio geométrico, cuando el resultado analítico era cuantitativo. En el análisis cuantitativo de las diferencias de respuestas se ha utilizado el test ANOVA y el test de Bartlett para la homogeneidad de las varianzas usando un test no paramétrico (Kruskal-Wallis) cuando las varianzas en las muestras no eran homogéneas.

Resultados

Se obtuvo una respuesta media en ambos grupos de eficacia vacunal contra la poliomielititis del 100% para el serotipo II, del 96% para el serotipo I y del 97% para el serotipo III. En ningún caso el fallo vacunal para el serotipo I se asociaba al fallo vacunal para el serotipo III. No hemos encontrado diferencias estadísticas entre ambos grupos (tabla II).

La vacunación contra la tos ferina ha sido eficaz en el 97% de los niños vacunados. No encontramos diferencias según el grupo vacunal con o sin vacuna HB ($p = 0,8702$). Tampoco observamos diferencias en la respuesta de las demás vacunas entre los negativos y positivos a la vacunación antitos ferina. La vacuna contra la difteria alcanza una seropositividad del 100% de los niños, con valores medios aritméticos de 2,82 y 2,79 UI/ml y los GMT de 2,17 y 2,21 UI/ml para los Grupos I II, respectivamente. Tampoco en este caso encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,8387$). En los niños vacunados contra el tétanos se aprecia seropositividad en el 100% de los mismos. Los títulos medios aritméticos son de 5,04 y 5,11 UI/ml y los GMT de 4,24 y 4,55 UI/ml para los

Tabla III Inmunogenicidad de la vacuna DTP

Anticuerpos Anti-DTP	Grupo I N° = 423 (%)	Grupo II N° = 329 (%)	Análisis estadístico
Anticuerpos antitos ferina			
Seropositivos	411 (97,2)	319 (97)	OR 0,93
Seronegativos	12 (2,8)	10 (3)	Chi 0,03 «P» 0,8702
Anticuerpos antidifteria			
Seropositivos	423 (100)	329 (100)	
Media aritmética	2,82 UI/ml	2,79 UI/ml	«P» 0,8387
GMT	2,17 UI/ml	2,21 UI/ml	
Anticuerpos antitetánicos			
Seropositivos	423 (100)	329 (100)	
Media aritmética	5,04 UI/ml	5,11 UI/ml	«P» 0,2366
GMT	4,24 UI/ml	4,55 UI/ml	

Grupos I y II, respectivamente. No existen diferencias significativas en la comparación de las medias de ambos grupos ($p = 0,2366$) (tabla III).

Discusión

La vacunación contra la DTP en el estudio realizado ha mostrado una eficacia del 100% para las vacunas del tétanos y de la difteria y del 97% para la vacuna de la tos ferina, resultados que concuerdan con lo publicado en la literatura⁽⁹⁻¹²⁾ y permiten confirmar el alto grado de inmunogenicidad que estas vacunas presentan. Lo mismo podemos decir de la eficacia de la vacuna antipoliomielítica que ha sido del 100% para el serotipo II y del 96 y 97% para los serotipos I y III, respectivamente, y tampoco encontramos diferencias con otros trabajos publicados^(2,9,11). De nuestros resultados se deduce, al igual que en otros trabajos de la literatura^(2,9,10,13), que la administración simultánea de las vacunas DTP-polio oral con la vacuna de la hepatitis B no presenta interferencia inmunológica, ya que la respuesta inmune a dichas vacunas en ambos grupos no muestra diferencias ni desde el punto de vista del porcentaje de sujetos seroprottegidos ni desde el punto de vista cuantitativo en los títulos medios conseguidos en ambos grupos de estudio.

La vacunación universal contra la hepatitis B en la infancia representa la estrategia con mejor costo-efectividad al evitar la infección en el período perinatal y durante los primeros años de la vida, la cual está relacionada con la mayor frecuencia de estados de portador crónicos en la edad adulta^(5,9), además, al integrarla en el calendario vacunal de los lactantes permite abaratar los costos de infraestructuras y no generar visitas médicas añadidas, y finalmente, al emplearse menos dosis de vacuna que a otras edades, es igualmente más barata. La primera dosis puede ser administrada durante el período neonatal, antes de que el niño abandone el hospital, y las dos restantes dosis pueden ad-

ministrarse simultáneamente con las restantes vacunas del calendario vacunal (DTP-polio), ya que no se presentan problemas de interferencia inmunológica.

Si bien los Organismos Internacionales^(7, 8) recomiendan pautas flexibles en la inmunización universal frente a la hepatitis B, con pautas perinatales o postnatales, en nuestro estudio una pauta de prevención perinatal iniciada al nacimiento (0 meses) con la primera dosis de vacuna HB administrada en el hospital ha presentado la ventaja de no requerir visitas suplementarias para incorporarla al calendario vacunal, además ayuda a concienciar a los padres y al personal sanitario de la importancia de la inmunización contra la hepatitis B y finalmente podría conseguir unas mejores tasas de cobertura.

En conclusión, podemos afirmar que las vacunas DTP y antipoliomielítica oral administradas en régimen de primovacunación en el calendario vacunal de nuestra Comunidad a los 2, 4 y 6 meses de edad, muestran una respuesta altamente inmunogénica y que la administración simultánea de la vacuna contra la HB en el calendario vacunal no interfiere la respuesta de anticuerpos anti-DTP y antipolio, por lo que su coadministración no presenta problemas de respuesta inmunológica para las referidas vacunas.

Agradecimientos

Al Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco por la ayuda económica para la realización de este trabajo. A los Dres. Nerea Muñozguren, José Ignacio Jiménez, Alfonso Delgado, Pilar Valverde y Gabriel Saitua por la colaboración prestada. A los equipos de Enfermería sin cuya colaboración no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

Bibliografía

- 1 Hepatitis B vaccine set for introduction into international immunization programmes. WHO Press 21 st February 1992.
- 2 Tong MJ, Poovorawan Y, Coursaget P. Immunoprophylaxis of neonates against hepatitis B. En: Viral hepatitis and liver disease. Hollinger

FB, Lemon SM, Margolis HS (eds). Baltimore: Williams & Wilkins, 1991; 849-855.

- 3 Ghendon Y. Perinatal transmission of hepatitis B virus in high incidence countries. *J Virol Methods* 1987;**17**:69-79.
- 4 Goudeau A, y the European Regional Study Group. Epidemiology and eradication strategy for hepatitis B in Europe. *Vaccine* 1990;**8**(Suppl): 113-116.
- 5 Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991;**11**:84-92.
- 6 WHO-Europa. Working Group on the Control of Viral Hepatitis in Europe. Munich, 22-25 abril 1991.
- 7 Centers for Disease Control. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991;**40**(RR-13):1-25.
- 8 American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics* 1992;**89**:795-800.
- 9 Giammanco G, Li Volti S, Mauro L, Giammanco Bilancia G, Salemi I, Barone P, Musumeci S. Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. *Vaccine* 1991;**9**:747-750.
- 10 Coursaget P, Yvonnet B, Relyveld EH, Barres JL, Diop-Mar I, Chiron P. Simultaneous administration of Diphtheria-Tetanus-Pertussis-Polio and Hepatitis B vaccines in a simplified immunization program: Immune response to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis and hepatitis B surface antigen. *Infect Immun* 1986;**51**:784-787.
- 11 Deforest A, Long SS, Lischner HW, Girone JA, Clark JL, Srinivasan R, Maguire TG, Diamond SA, Schiller RP, Rothstein EP y cols. Simultaneous administration of Measles-Mumps-Rubella vaccine with booster doses of Diphtheria-Tetanus-Pertussis and Poliovirus vaccines. *Pediatrics* 1988;**81**:237-246.
- 12 Booy R, Aitken S, Taylor S, Tudor-Williams G, McFarlane JA, Moxon ER, Ashworth LA, Mayon-White RT, Griffiths J, Chapel HM. Immunogenicity of combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine given at 2, 3 and 4 months versus 3, 5, and 9 months of age. *Lancet* 1992;**339**: 507-510.
- 13 Chiron JP, Coursaget P, Ivonnet B, Auger F, Lee Quan T, Barin F, Diop-Mar J. Simultaneous administration of hepatitis B and diphtheria/tetanus/polio vaccines. *Lancet* 1994;**i**:623-624.