

Vacuna tetravalente frente a difteria, tétanos, *B. pertussis* y hepatitis B: Experiencia en España

A. González López¹, J. Arístegui Fernández², J. Díez-Delgado³, R. Dal-Ré Saavedra¹

Resumen. Objetivo. Estudiar globalmente los resultados de inmunogenicidad y reactividad de la vacuna combinada DTP-HB de dos ensayos clínicos realizados en nuestro país.

Material y métodos. La vacuna se administró siguiendo la cronología de los calendarios de vacunación vigentes (2-4-6 y 3-5-7 meses de edad). Se obtuvieron muestras de sangre venosa postvacunales (entre 3 y 6 semanas después de la última dosis) para la determinación de inmunogenicidad. La titulación de anticuerpos antitétanos, anti-difteria y antipertussis se realizó por métodos ELISA. Los anticuerpos anti-HBs se evaluaron mediante radioinmunoensayo. El seguimiento de reactividad se realizó mediante tarjeta de seguimiento a completar por los padres durante un período total de 4 días posteriores a la administración de cada dosis.

Resultados. Se administraron las tres dosis de vacuna DTP-HB y se recogieron las tarjetas de seguimiento en un total de 231 niños (693 dosis evaluables para reactividad), de los cuales se incluyó en el análisis de inmunogenicidad a 219. Después de la tercera dosis todos los vacunados presentaban niveles de anticuerpos protectores frente a difteria, tétanos y hepatitis B y eran seropositivos frente a *B. pertussis*. La media geométrica de los títulos de anticuerpos anti-HBs fue de 1986 mIU/ml. Los síntomas locales y sistémicos más frecuentemente informados fueron el dolor local en el lugar de la inyección (64%) y el llanto no habitual (71,5%), respectivamente. La frecuencia de fiebre (temperatura rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$) fue del 46%, pero solamente en 5 casos (0,7%) ésta fue $> 39,5^{\circ}\text{C}$.

Conclusiones. Los resultados de inmunogenicidad para los cuatro componentes antigénicos confirman el alto grado de capacidad inmunogénica de esta vacuna. El perfil de seguridad de la vacuna DTP-HB es similar al descrito para las vacunas DTP.

An Esp Pediatr 1998;48:132-137.

Palabras clave: Vacuna tetravalente DTP-HB; Inmunogenicidad; Reactividad; Lactantes sanos.

QUADRIVALENT VACCINE AGAINST DIPHTHERIA, TETANUS, B. PERTUSSIS AND HEPATITIS B: EXPERIENCE IN SPAIN

Abstract. Objective: The objective of this study was to perform a pooled analysis of the immunogenicity and reactivity results obtained in 2 trials carried out in Spain with a combined DTP-HB vaccine.

Patients and methods: Vaccine was administered according to one of two existing vaccination schedules: 2-4-6 and 3-5-7 months of age.

Blood samples for antibody determination were obtained 3-6 weeks after the third dose. Anti-diphtheria, anti-tetanus and anti-*B. pertussis* antibodies were measured by ELISA and anti-HB by radioimmunoassay. Local and general signs and symptoms were recorded by the parents on diary cards for a 4-day follow-up period after each vaccination.

Results: A total of 231 infants received three doses of DTP-HB vaccine. All of these doses were accompanied by the corresponding diary card (693 data points for the evaluation of reactivity). Two hundred and nineteen subjects were included in the analysis of immunogenicity. After the full vaccination course, all subjects had seroprotective titers against diphtheria, tetanus and hepatitis B and were seropositive of *B. pertussis*. Geometric mean titers of anti-HB antibodies was 1986 mIU/ml. Pain at the injection site (64%) and unusual crying (71.5%) were the most frequently reported local and general symptoms, respectively. Fever (rectal temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$) was reported after 46% of the doses, but was considered as severe ($> 39.5^{\circ}\text{C}$) only in 5 cases.

Conclusions: These results show that this combined DTP-HB vaccine induced a strong immune response to all vaccine components. The safety profile of this DTP-HB is similar to that of classical DTP vaccines.

Key words: Quadrivalent DTP-HB vaccine. Immunogenicity. Reactivity. Healthy infants.

Introducción

Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial ha tenido infección por el virus de la hepatitis B (VHB), calculándose en 350 millones el número de portadores crónicos del virus, lo que supone un 5% de la población mundial⁽¹⁾. En la reunión de la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1992, se acordó que en aquellas zonas con una prevalencia de portadores igual o superior al 8%, la vacunación frente a la hepatitis B debería estar integrada en los programas nacionales de vacunación para el año 1995, y en el resto de los países para 1997⁽²⁾. Los grupos objeto de la vacunación y la estrategia a seguir, deberían estar en función de los datos epidemiológicos locales⁽²⁾. La OMS, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y la Academia Americana de Pediatría de EE.UU. consideran la vacunación universal como la mejor estrategia para el control de la hepatitis B⁽²⁻⁴⁾. Esta estrategia ya sido adoptada por cierto número de países occidentales (EE.UU., Francia, Alemania o Italia, entre otros)⁽⁵⁾. En nuestro país, la mayoría de las Comunidades Autónomas han establecido programas de vacunación frente al VHB en recién nacidos o/y adolescentes⁽⁶⁾.

¹Departamento Médico, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Madrid.

²Departamento de Pediatría, Hospital de Basurto, Bilbao. ³Departamento de Pediatría, Hospital Torrecárdenas, Almería.

Correspondencia: Rafael Dal-Ré. Departamento Médico. SmithKline Beecham Pharmaceuticals. c/ Valle de la Fuenfría 3. 28034 Madrid, España

Recibido: Junio 1997

Aceptado: Octubre 1997

En el año 1992 se llevó a cabo en Ginebra una reunión de expertos de la OMS, en la que se estudiaron los pasos a seguir para el desarrollo y utilización de una vacuna combinada frente a difteria, tétanos, *B. pertussis* y hepatitis B^(7,8). En el informe de esta reunión se recomendó la realización de un rápido desarrollo de una vacuna tetravalente difteria-tétanos-*B. pertussis* (de célula entera)-hepatitis B (DTP-HB)⁽⁷⁾. La primera vacuna combinada DTP-HB fue aprobada por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA, Londres) en 1996 y ya está comercialmente disponible en España. Durante el desarrollo clínico de esta vacuna se realizaron una serie de estudios dirigidos a evaluar la inmunogenicidad y reactogenicidad de la misma en lactantes sanos, cuando se administraba según diferentes esquemas de vacunación. Estos estudios se desarrollaron en diferentes países, incluido España. El objetivo de este trabajo es estudiar globalmente los resultados de inmunogenicidad y reactogenicidad de los dos ensayos clínicos realizados en nuestro país durante el período 1993-1995, en los que se siguieron los calendarios de vacunación vigentes: administración de la vacuna a los 2-4-6 y 3-5-7 meses de edad^(9,10).

Material y métodos

La metodología de vacunación, evaluación de inmunogenicidad y seguimiento de reactogenicidad fue idéntica en ambos estudios. Sin embargo, los estudios tenían diferente diseño: el primero era un estudio doble ciego en el que se estudiaban tres lotes de la vacuna combinada DTP-HB⁽⁹⁾, mientras el segundo era simple ciego, aleatorizado y comparativo, en el que a un grupo control se le administró vacuna DTP⁽¹⁰⁾. Se obtuvo consentimiento informado por escrito del padre o la madre de cada vacunado antes de su inclusión en el estudio. Ambos estudios fueron aprobados por los Comités Éticos de Investigación Clínica correspondientes. Los niños incluidos en los estudios fueron aquellos cuyas madres presentaron Ag HBs negativo en el la prueba de cribaje realizada durante el embarazo. La vacunación se realizó según el calendario de inmunización de la Comunidad Autónoma donde se llevó a cabo el estudio, que en ambos casos seguía un esquema de inmunización de 0-2-4 meses: primera dosis a las 6-12 semanas de edad (por tanto la vacunación se realizaba a los 2, 4 y 6 meses de edad)⁽⁹⁾ o las 10-16 semanas de edad (la vacuna se administraba a los 3, 5 y 7 meses de edad)⁽¹⁰⁾. Los niños incluidos en los dos estudios recibieron simultáneamente la vacuna oral de la polio. Se obtuvieron muestras de sangre venosa (3 ml) prevacunales y postvacunales (entre 3 y 6 semanas después de la última dosis), para la determinación de inmunogenicidad.

Ambas vacunas (DTP-HB y DTP) se administraron por vía intramuscular en la parte anterolateral del muslo. El seguimiento de reactogenicidad fue idéntico en ambos estudios: los vacunados permanecían en observación por el equipo investigador aproximadamente 30 minutos después de cada vacunación. Durante este período se instruyó a los padres en cómo completar la tarjeta de seguimiento, que a continuación se les entregaba. En ésta debían recoger los síntomas y signos observados du-

rante un período total de 4 días posteriores a la administración de cada dosis de vacuna. La tarjeta se componía de: a) una parte con preguntas cerradas, en la que se listaban una serie de síntomas locales (dolor local, medida del enrojecimiento y de la inflamación locales en mm) y sistémicos (temperatura rectal, irritabilidad, llanto no habitual, somnolencia, problemas de alimentación y síntomas gastrointestinales), y b) otra parte abierta en la que los padres recogían cualquier otro síntoma o signo aparecido, diferente a los mencionados en los listados. Se especificaba a los padres que si observaban algún acontecimiento grave o preocupante, deberían contactar inmediatamente con el investigador, así como que debían entregar la tarjeta de seguimiento en la siguiente visita. En la tarjeta también se recogía información sobre el uso de cualquier medicación administrada durante el período de seguimiento (especificando si se había administrado de una manera profiláctica o como tratamiento de un síntoma concreto).

En los dos estudios se utilizaron los mismos criterios para la valoración de intensidad de los síntomas, que fue como sigue:

- Enrojecimiento e inflamación: ausente, leve (< 5 mm), moderado (5-20 mm), intenso (> 20 mm).

- Dolor local, síntomas sistémicos y síntomas o signos no solicitados: ausente, leve (fácilmente tolerado), moderado (suficientemente molesto como para interferir con las actividades diarias, por ejemplo, alimentación o sueño), intenso (impide las actividades diarias).

- Fiebre (temperatura rectal): ausente (<38 °C), leve (38 °C y 38,5 °C), moderada (38,6 °C y 39,5 °C), intensa (superior a 39,5 °C).

Se definieron como graves, aquellos acontecimientos que cumplían alguno de los siguientes criterios: amenaza para la vida, reacciones de aparición temprana (dentro de la hora siguiente a la administración de la vacuna: anafilaxia, reacción vasovagal, hiperventilación, etc.), hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria, desarrollo de cáncer, incapacidad severa o permanente, muerte, pruebas de laboratorio que sugieran la aparición de disfunciones clínicamente significativas de algún sistema y anomalías congénitas, además de cualquier acontecimiento que el investigador considerase como grave y riesgo significativo asociado con el uso de la vacuna. También se consideró como acontecimiento adverso grave y criterio para la retirada del estudio, la presencia de alguno de los síntomas descritos como contraindicación para las vacunas con componente *B. pertussis*: presencia durante las primeras 48 horas de temperatura rectal igual o mayor de 40,0 °C, colapso o situación similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) o llanto persistente (duración igual o superior a 3 horas), así como convulsiones (con o sin fiebre) que apareciesen durante los 3 primeros días después de la vacunación.

Vacunas utilizadas:

En los dos estudios se utilizó la vacuna combinada DTP-HB de SmithKline Beecham, que contiene por cada dosis de 0,5 ml: 7,5 Lf de toxoide diftérico, 3,25 Lf de toxoide tetánico, 15 O.U.

de *B. pertussis* entera y 10 µg de antígeno de superficie purificado del virus de la hepatitis B, 150 mM de cloruro sódico, 25 µg de thiomersal y 0,5 mg de 2-fenoxietanol. La vacuna DTP utilizada en el estudio comparativo⁽¹⁰⁾, tenía el mismo contenido antigénico para los componentes difteria, tétanos y *B. pertussis* que la vacuna DTP-HB.

Determinaciones de laboratorio:

En ambos estudios las muestras sanguíneas se mantuvieron congeladas a -20°C hasta la determinación de anticuerpos, al final del estudio, en SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Bélgica.

La titulación de anticuerpos antitétanos y antidifteria se realizó por el método ELISA (nivel mínimo de detección de 0,1 UI/ml)^(11,12). Títulos $\geq 0,1$ UI/ml se consideraron como protectores. Los títulos de anticuerpos anti-*B. pertussis* también se determinaron por un método ELISA, con un límite de detección de 15 UEl/ml⁽¹³⁾. No está definido un título de anticuerpos protectores frente a *B. pertussis*, pero teniendo en cuenta que la vida media del descenso de los anticuerpos maternos transferidos al recién nacido es de 40 días⁽¹⁴⁾, se consideró como seropositivos a aquellos vacunados con títulos ≥ 15 U.El./ml en la determinación postvacunal (3-6 semanas después de la 3ª dosis)^(9,10). Los anticuerpos anti-HBs se evaluaron mediante radioinmunoensayo y fueron titulados en relación a un estándar de referencia de la OMS⁽¹⁵⁾. El nivel de detección del método es de 10 mUI/ml, considerándose como seroprotegidos los vacunados con títulos iguales o superiores al nivel de detección.

Análisis estadístico:

Para la realización de este estudio se han utilizado los datos individuales de inmunogenicidad y reactogenicidad obtenidos en ambos estudios para los vacunados con DTP-HB, que completaron los estudios y fueron considerados evaluables para estos parámetros. Se han calculado las medias geométricas de los títulos (MGT) de anticuerpos frente a hepatitis B, tétanos, difteria y *B. pertussis*; las tasas de seroprotección frente a los tres primeros y el porcentaje de seropositivos frente a *B. pertussis*. Para el cálculo de las MGT, a los títulos por debajo del nivel de detección se les asignó arbitrariamente y de forma conservadora, el valor correspondiente a la mitad del nivel de detección de la técnica^(9,10). Se calculó la incidencia de cada uno de los síntomas locales y generales solicitados en relación al total de dosis administradas, globalmente y seleccionando solamente los clasificados como intensos.

Resultados

Se administraron las tres dosis de vacuna DTP-HB y se recogieron las tarjetas de seguimiento correspondientes en un total de 231 niños, lo que supone 693 dosis de vacuna administradas evaluables para reactogenicidad^(9,10). Del total de vacunados que completó el estudio, se incluyó en el análisis de inmunogenicidad a 219 sujetos; los 12 restantes fueron excluidos porque recibieron la vacuna o acudieron a la extracción postva-

Tabla I Resultados de inmunogenicidad (tasas de seroprotegidos/seropositivos y MGT) obtenidos con la vacuna DTP-HB a las 3-6 semanas de la 3ª dosis

	Seroprotegidos (>10 mUI/ml)			
	N	n	%	MGT
Anti-HBs	219	219	100	1.986
	Seroprotegidos (> 0,1UI/ml)			
	N	n	%	MGT
Anti-tétanos	219	219	100	5,0
Anti-difteria	219	219	100	2,4
	Seropositivos (≥ 15 UEl/ml)			
	N	n	%	MGT
Anti- <i>B. Pertussis</i>	219	219	100	146,2

MGT: media geométrica de los títulos de anticuerpos.
 N: número de vacunados
 n: número de vacunados seroprotegidos/seropositivos

cunal fuera de los intervalos especificados en los protocolos o porque fueron vacunados inadvertidamente en otro centro con DTP^(9,10). En el estudio comparativo frente a DTP, se incluyó un total de 54 sujetos que recibieron esta vacuna: a 50 sujetos se les administró las tres dosis y se recogió la tarjeta de seguimiento; 3 niños recibieron dos dosis y en el último se administró una dosis. Lo que supone un total de 156 dosis de vacuna DTP evaluables para reactogenicidad.

La media de edad de los niños en el momento de la administración de la primera dosis de vacuna DTP-HB fue de $8,3 \pm 0,3$ semanas⁽⁹⁾ y $13,4 \pm 1,1$ semanas⁽¹⁰⁾. El 55% de ellos fueron de sexo masculino. La media de edad de los vacunados con DTP fué de $12,3 \pm 1,3$ semanas, de éstos el 54% eran de sexo masculino⁽¹⁰⁾.

Inmunogenicidad: Las tasas de seroprotección y las MGT obtenidas se describen en la tabla I; 3-6 semanas después de la última dosis todos los vacunados presentaban niveles de anticuerpos protectores frente a tres de los antígenos contenidos en la vacuna (difteria, tétanos y hepatitis B) y eran seropositivos frente a *B. pertussis*. La MGT de anticuerpos anti-HBs fue de 1986 mUI/ml.

Reactogenicidad: El análisis de reactogenicidad se ha basado en un total de 693 dosis de vacuna DTP-HB administradas, en las que se recogió la tarjeta de seguimiento. La tabla II describe la incidencia de cada uno de los síntomas locales y generales solicitados (globalmente y aquellos clasificados como intensos) para los vacunados con DTP-HB, así como los informados en el grupo que recibió DTP. El síntoma local más frecuentemente informado fue el dolor local en el lugar de la inyección (después del 64% de las dosis); sin embargo, el más fre-

Tabla II Reactogenicidad local y general de las vacunas DTP-HB y DTP

	DTP-HB N = 693				DTP N = 156			
	Incidencia total		Incidencia intensos		Incidencia total		Incidencia intensos	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Síntomas locales</i>								
Dolor	442	63,7	50	7,2 (a)	133	86,9	11	7,2 (a)
Enrojecimiento	392	56,5	39	5,6 (b)	88	57,5	11	7,2 (b)
Inflamación	328	47,3	74	10,6 (b)	81	52,9	8	5,2 (b)
<i>Síntomas generales</i>								
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	320	46,1	5	0,7 (c)	100	65,4	0	0,0 (c)
Irritabilidad	493	71,1	63	9,0 (a)	106	69,3	3	2,0 (a)
Llanto no habitual	496	71,5	90	12,9(a)	79	51,6	6	3,9 (a)
Somnolencia	357	51,5	33	4,7(a)	60	39,2	1	0,7 (a)
Problemas de alimentación	321	46,3	19	2,7(a)	63	41,2	5	3,3 (a)
Síntomas gastrointestinales	131	18,9	10	1,4(a)	3	2,0	1	0,7 (a)

N: número de dosis administradas
 (a) Dolor o síntomas generales intensos: impiden las actividades diarias
 (b) Enrojecimiento o inflamación intensos: > 20 mm.
 (c) Temperatura rectal: > 39,5 °C

cuenta de los calificados como intensos fue la inflamación (11% de las dosis). El síntoma sistémico más frecuente fue el llanto no habitual, tanto globalmente (después del 71,5% de las dosis) como cuando se seleccionan solamente los intensos (13% de las dosis). Se informó la presencia de fiebre (temperatura rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$) después de un 46% de las dosis, pero solamente en 5 casos (0,7%) ésta fue calificada como intensa (temperatura rectal > 39,5 °C). La mayoría de las reacciones locales o sistémicas informadas aparecieron en las primeras 48 horas después de la vacunación, fueron clasificadas como de intensidad leve o moderada y se resolvieron espontáneamente. En el grupo total de vacunados con DTP-HB solamente se informó de un acontecimiento adverso grave (hospitalización por cirugía de hernia inguinal), considerado como no relacionado con la vacunación.

Los síntomas locales y sistémicos más frecuentemente informados en el grupo de vacunados con DTP fueron dolor (87%) e irritabilidad (69%)⁽¹⁰⁾. Se comunicó la presencia de fiebre después de un 65% de las dosis⁽¹⁰⁾.

Discusión

Los resultados de inmunogenicidad obtenidos con la vacuna DTP-HB para los componentes difteria, tétanos y *B. pertussis* (todos los vacunados presentaban niveles de anticuerpos por encima del nivel de detección) concuerdan con los datos publicados para las vacunas DTP^(16,17). Todos los vacunados con DTP-HB presentaron títulos de anticuerpos protectores frente a la hepatitis B 3-6 semanas después de la tercera dosis, con unos niveles similares a los obtenidos cuando se administran tres dosis de la vacuna frente a la hepatitis B, aislada⁽¹⁸⁾ o simultáneamente (en sitios separados) con vacunas DT^(19,20) o DTP⁽²¹⁾. Estos re-

sultados indican que esta vacuna tetravalente cumple la recomendación de la OMS para vacunas combinadas DTP-HB, según la cual, con tres dosis de vacuna se deberá obtener al menos un 95% de seroprotección frente a la hepatitis B y unas tasas de respuesta a los componentes difteria, tétanos y *B. pertussis* similares a los obtenidos con la vacuna DTP⁽²²⁾. Estos datos concuerdan con otros estudios realizados con esta misma vacuna DTP-HB en países de Europa, Asia y Africa, siguiendo otros calendarios de vacunación⁽²³⁻²⁶⁾. En el desarrollo clínico de esta vacuna DTP-HB los países europeos aportaron al análisis de inmunogenicidad y reactogenicidad un total de 808 vacunados, de los que un 27% (219 sujetos) correspondieron a estos dos estudios realizados en nuestro país^(9,10,27).

Los resultados de incidencia de síntomas locales y sistémicos obtenidos con la vacuna combinada DTP-HB, son en su mayoría similares a los encontrados en el grupo vacunado con DTP en uno de los ensayos⁽¹⁰⁾ y a los descritos en otros estudios para las vacunas DTP⁽²⁸⁻³⁰⁾. El síntoma local más frecuentemente informado con la vacuna DTP-HB fue el dolor en punto de inyección (64%); para el grupo vacunado con DTP fue del 87%. Según datos procedentes de ensayos clínicos recientes, la incidencia de este síntoma con la vacuna DTP varía entre el 30% y 80,5% de las dosis administradas^(29,30); en un estudio de cohorte prospectivo se situó en el 51% de las dosis⁽²⁸⁾.

El síntoma sistémico más frecuentemente informado con la vacuna DTP-HB fue el llanto no habitual (71,5%), cuya frecuencia es superior a la encontrada en el grupo vacunado con DTP (52%) y al descrito para vacuna DTP (55%) en un ensayo clínico recientemente publicado, pero en el que los datos de reactogenicidad se recogían mediante encuesta telefónica⁽³⁰⁾. Es

importante puntualizar que los casos recogidos en estos dos ensayos con la vacuna combinada DTP-HB, se refieren a un tipo de llanto que se definió como más frecuente o más prolongado de lo habitual. No se presentó ningún caso de llanto espasmódico o prolongado durante más de tres horas, que eran considerados en los protocolos de los ensayos clínicos como acontecimiento adverso grave y motivo de retirada del estudio^(9,10). Se encontró una mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales (fundamentalmente vómitos o pérdida de apetito) en los vacunados con DTP-HB (19%) comparado con el grupo que recibió DTP (2%). Este tipo de síntomas está descrito para la vacuna DTP con una frecuencia del 27%⁽²⁸⁾.

Se informó de la aparición de fiebre después de la administración del 52% de las dosis de DTP-HB, pero solamente en un 0,7% de los casos llegó a superar los 39,5 °C. La incidencia fue ligeramente inferior a la encontrada en el grupo vacunado con DTP (65%)⁽¹⁰⁾. Los datos publicados sobre la incidencia de fiebre con la vacuna DTP son también muy diferentes entre sí: en ensayos clínicos se describe una frecuencia entre el 40,5% y el 90% de las dosis administradas^(29,30), y en el estudio de cohorte prospectivo ya mencionado, se informó en un 46,5% de las vacunaciones⁽²⁸⁾.

Se puede afirmar que la vacuna combinada DTP-HB administrada como primovacuna, según un esquema de vacunación de 0-2-4 meses (a los 2-4-6 ó 3-5-7 meses de edad), presenta una buena respuesta inmunogénica y un aceptable perfil de seguridad, similar al descrito para la vacuna DTP. Se puede considerar el empleo de la vacuna tetravalente en lactantes en dos situaciones: a) en aquellos casos en los que la primera dosis de vacuna antihepatitis B se administra en los primeros días de vida, podría sustituir a la administración simultánea de las vacunas DTP y hepatitis B a los 2 y 6 meses de edad, pauta que ha demostrado su capacidad inmunogénica frente a los cuatro antígenos⁽³¹⁾; y b) cuando la primera dosis de vacuna antihepatitis B no se ha administrado en los primeros días de vida, Greenberg et al.⁽²¹⁾ demostraron que se pueden administrar las vacunas DTP y antihepatitis B a los 2, 4 y 6 meses de vida. Asimismo, la vacuna tetravalente puede administrarse simultáneamente con la vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b⁽³²⁾.

Esta vacuna tetravalente DTP-HB satisface la necesidad que expresó el grupo de trabajo de la OMS en 1992⁽⁷⁾ y teóricamente ayudará a alcanzar el objetivo de integrar en un futuro inmediato la vacuna frente a la hepatitis B en el Programa Ampliado de Inmunización^(5,8). Con esta vacuna tetravalente se reducirían los costes globales de las campañas de vacunación (número de visitas, jeringas y agujas, gastos en transporte y almacenamiento), se facilitarían la logística de la administración (registro y entrenamiento), se mejoraría la aceptación (menor número de inyecciones), incrementándose el cumplimiento a los programas y la cobertura de la población^(5,8,33,34). El uso de una vacuna DTP-HB, facilitaría la administración simultánea de otras vacunas que podrían añadirse en un futuro a los calendarios de vacunación y, además, contribuiría a la armonización de estos calendarios, en zonas geográficas con características epidemiológicas simi-

lares^(5,33).

Bibliografía

- 1 Kane MA, Clements J, Hu D. Hepatitis B. En: Jamison DT, Mosley WH, Measham AR, Bobadilla J, eds. Disease control priorities in developing countries. New York: Oxford University Press, 1993:321-330.
- 2 World Health Organisation. Expanded Program on Immunization Global Advisory Group. *Week Epidemiol Rec* 1992; **3**:11-16.
- 3 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**:1-25.
- 4 Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Universal Hepatitis B Immunization. *Pediatrics* 1992; **89**:795.
- 5 Van Damme P, Kane M, Meheus A, et al. Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. *BMJ* 1997; **314**:1033-1036.
- 6 Sociedades Científicas (Asociación Española para el Estudio del Hígado, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Sociedad Española de Pediatría -Sección Neonatología-). Recomendaciones sobre estrategias de inmunización para la prevención de la hepatitis B. *Med Clin (Barc)* 1994; **103**:426-435.
- 7 World Health Organization. Consultation on Quadrivalent Diphtheria-Tetanus-Pertussis-Hepatitis B vaccine. Final report. WHO, Ginebra, 7-8 Mayo 1992:1-2.
- 8 Melnick JL. International Prospects for Combined Vaccines with Emphasis on Quadrivalent Diphtheria-Tetanus-Pertussis-Hepatitis B Vaccine. *Ann NY Acad Sci* 1995; **754**:267-272.
- 9 Arístegui J, Garrote E, González A, Arrate JP, Pérez A, Vandepapeliere P. Immune response to a combined Hepatitis B, Diphtheria, Tetanus and whole-cell Pertussis vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 1997; **15**:7-9.
- 10 Díez-Delgado J, Dal-Ré R, Llorente M, González A, López J. Hepatitis B (HB) does not interfere the immune response to diphtheria (D), tetanus (T) and whole-cell B pertussis (Pw) components of a quadrivalent (DTPw-HB) vaccine. A controlled trial in healthy infants. *Vaccine* 1997; **15**:1418-1422.
- 11 Melville-Smith ME, Seagroatt VA, Watkins JT. A comparison of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) with the toxin neutralisation test in mice as a method for the estimation of tetanus antitoxin in human sera. *J Biol Stand* 1983; **11**:137-144.
- 12 Melville-Smith ME, Balfour A. Estimation of Corynebacterium diphtheria antitoxin in human sera: a comparison of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) with the toxin neutralisation test. *J Med Microbiol* 1988; **25**:279-283.
- 13 Labsystems. Bordetella pertussis IgG EIA kit. Instructions for use. Labsystems, Helsinki, 9 February 1991, product no. 61 05 201.
- 14 Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis* 1990; **161**:487-492.
- 15 Hollinger FB, Adam E, Heiberg D, Margolis JL. Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. En: Smuzness W, Alter HJ, Maynard JE, eds. Viral Hepatitis and Liver Disease. Philadelphia, PA: Franklin Institute Press;1982:451-466.
- 16 Booy R, Aitken S, Taylor S et al. Immunogenicity of combined diphtheria, tetanus and pertussis vaccine given at 2, 3 and 4 months ver-

- sus 3, 5 and 9 months of age. *Lancet* 1992; **339**:507-510.
- 17 Coursaget P, Yvonnet B, Relyveld EH, Barres JL, Diop-Mar Y, 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.
 - 18 André F. Overview of a five year clinical experience with a yeast derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990; **8** (Suppl):S74-S78.
 - 19 Giammarco G, Li Volti S, Mauro L et al. Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccine in infancy. *Vaccine* 1991; **9**:747-750.
 - 20 Da Villa G, Picciotto L, Ribera G, Bencivenga M, Cotugno M, Hartmann P. Effective antibody response in newborn babies living in Maldives to simultaneous vaccination against hepatitis B, poliomyelitis, diphtheria and tetanus. *Vaccine* 1995; **13**:795-798.
 - 21 Greenberg DP, Vadheim CM, Marcy M et al. Safety and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 1996; **14**:811-816.
 - 22 Kane MA. Clinical evaluation of HB vaccine as a component of combination vaccines. *Biologicals* 1994; **22**:403-405.
 - 23 Papaevangelou G, Karvelis E, Alexiou D et al. Evaluation of a combined tetravalent diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis and hepatitis B candidate vaccine administered to healthy infants according to a three-dose vaccination schedule. *Vaccine* 1995; **13**:175-178.
 - 24 Poovorawan Y, Theamboonlers A, Sanpavat S et al. The immunogenicity and reactogenicity of combined tetravalent diphtheria, tetanus, pertussis and hepatitis B vaccine in infants. In: Nishioka K, Suzuki H, Mishiro S, Oda T, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Tokyo: Springer-Verlag; 1994:526-529.
 - 25 Usonis V, Bakasenas V, Taylor D, Vandepapeliere P. Immunogenicity and reactogenicity of a combined DTPw-hepatitis B vaccine in Lithuanian infants. *Eur J Pediatr* 1996; **155**:189-193.
 - 26 Vandepapeliere P, Clemens R. Clinical experience with combined diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis, hepatitis B (10 mcg HBs Ag) vaccine in healthy infants. 7th International Congress for Infectious Diseases, Junio 10-13, 1996, Hong Kong. Abstract 18.009.
 - 27 Vandepapeliere P, Prikazsky V, Diez-Delgado J et al. Overall clinical experience in healthy infants of combined diphtheria, tetanus, whole-cell B. pertussis and hepatitis B vaccine in countries with low endemicity of hepatitis B. 9th Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Abril 21-25, 1996, Roma, Italia. Abstract C305.
 - 28 Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy M, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981; **68**:650-660.
 - 29 Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Eng J Med* 1996; **334**:341-348.
 - 30 Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Eng J Med* 1996; **334**:349-355.
 - 31 Arístegui J, Muñoz J, Pérez Legorburu A et al. Newborn universal immunisation against hepatitis B: immunogenicity and reactogenicity of simultaneous administration of diphtheria/tetanus/pertussis (DTP) and oral polio vaccines with hepatitis B vaccine at 0, 2 and 6 months of age. *Vaccine* 1995; **13**:973-977.
 - 32 Win KM, Aye M, Kyi KP et al. Reactogenicity and immunogenicity of diphtheria/tetanus/whole-cell pertussis/hepatitis B vaccine given concomitantly or mixed with H. influenzae type b vaccine. 7th International Congress for Infectious Diseases, June 10-13, 1996, Hong Kong. Abstract 26.024.
 - 33 Comité Asesor de Vacunas. Vacunas del Futuro. En: Comité Asesor de Vacunas de la AEP eds. *Manual de Vacunas en Pediatría*. Madrid: EDGRAFF SA, 1996:275-286.
 - 34 Hadler SC. Cost benefit of combining antigens. *Biologicals* 1994; **22**:415-418.