

Artículo original

## **Evidencias de seguridad de una dosis de refuerzo de Heberpenta®-L a los 18 meses de edad. Cuba 2018-2019**

Safety evidence of a booster dose of Heberpenta-L® at 18 months of age. Cuba 2018-2019

Lena López Ambrón<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1490-672X>

María Antonieta Costafreda Blanco<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0004-3127-5389>

Ángela Tuero Iglesias<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1332-9572>

Verena Muzio González<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8595-9170>

Odalys González Díaz<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0006-7323-1215>

Belkys Maria Galindo Santana<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8757-4036>

<sup>1</sup>Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba

<sup>2</sup>Centro de Higeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba

<sup>3</sup>Instituto de Medicina Tropical Tropical "Pedro Kouri". La Habana, Cuba

\*Autor para la correspondencia: [lenalopez@infomed.sld.cu](mailto:lenalopez@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La imposibilidad presente y futura de disponer de la vacuna cubana DPT-VAX<sup>®</sup>, administrada como refuerzo a la población infantil a los 18 meses de edad, unida a las dificultades económicas y financieras, para comprar e importar una vacuna extranjera, imponen al Programa Nacional de Inmunización, el reto de evaluar otras alternativas.

**Objetivo:** Evaluar la seguridad de la vacuna Heberpenta<sup>®</sup>-L como refuerzo a partir de los 18 meses de edad.

**Métodos:** Investigación en servicios y sistemas de tipo evaluativa. Horizonte temporal entre el 1º de noviembre del 2018 y el 31 de julio del 2019. Diseño cuasi experimental de tipo ensayo comunitario en nueve áreas de salud que fueron seleccionadas por un muestreo aleatorio simple por etapas. El universo estuvo compuesto por 2 466 niños. Se observó la aparición de eventos adversos asociados a la vacunación o Inmunización (ESAVI) en la primera hora, a las 24, 48, 72 horas, y a los siete días, luego de administrada la vacuna Heberpenta<sup>®</sup>-L. La seguridad fue medida según frecuencia, gravedad, localización y asociación causal

**Resultados:** Los ESAVI con mayor frecuencia fueron: la fiebre 63,2 %, considerado muy común, seguido de las reacciones locales en el sitio de la inyección como enrojecimiento en un 14,3 %. El 67 % fueron sistémicos, comunes (84 %) y leves (83 %), no se reportó evento grave. El 98,3 % (281) tenían asociación causal con la vacuna.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos no difieren de lo reportado para la serie primaria de esta vacuna, lo que avala el perfil de seguridad para su utilización como dosis de refuerzo.

**Palabras clave:** seguridad; ESAVI; vacuna Heberpenta<sup>®</sup>-L.

## ABSTRACT

**Introduction:** The present and future impossibility of having the Cuban DPT-VAX<sup>®</sup> vaccine, administered as a booster to the child population at 18 months of age, together with the economic and financial difficulties to buy and import a foreign vaccine, impose on the National Immunization Program the challenge of evaluating other alternatives.

**Objective:** To evaluate the safety of the Heberpenta-L<sup>®</sup> vaccine as a booster from 18 months of age.

**Methods:** Research on evaluative services and systems. Temporal horizon between November 2018 and July 2019. It designed a quasi-experimental community-based trial in nine health areas that were selected by simple staged random sampling. The universe was composed of 2 466 children. The appearance of adverse events associated with vaccination or immunization (ESAVI) was observed in the first hour, at 24, 48, 72 hours, and seven days, after the administration of the Heberpenta-L<sup>®</sup> vaccine

**Results:** The most frequent ESAVI were: fever 63.2 %, considered very common, followed by local reactions at the injection site such as redness in 14.3 %. 67 % were systemic, common (84 %) and mild (83 %), no serious event was reported 98.3 % (281) had a causal association with the vaccine.

**Conclusions:** The results obtained do not differ from those reported for the primary series of this vaccine, which supports the safety profile for its use as a booster dose.

**Keywords:** security; ESAVI; Heberpenta-L<sup>®</sup> vaccine.

Recibido: 3/04/2024

Aceptado: 17/09/2024

## Introducción

La inmunización constituye una de las intervenciones de salud pública más efectiva relacionada con el costo. Después de transcurrir 50 años del lanzamiento del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1974, la aplicación de vacunas en el mundo, evita millones de defunciones y discapacidades causadas por enfermedades infectocontagiosas prevenibles por vacunas.<sup>(1)</sup>

Cada año nuevas vacunas, seguras y eficaces, se autorizan e incorporan al mercado mundial.<sup>(2)</sup> Además, los adelantos biotecnológicos actuales, permiten perfeccionar los biológicos ya existentes mediante nuevas formulaciones. A menudo, las autoridades de la salud deben tomar decisiones sin contar con todos los elementos técnicos, en función de los costos que suponen, del beneficio que aportan, o de las formas para asegurar su sostenibilidad futura.<sup>(3)</sup>

Cuba inicia el Programa Nacional de Inmunización (PNI) en 1962; 12 años previos a su creación por la OMS y 15 años antes de establecerlo en la región de las Américas. A solo cuatro meses de creado el PNI, la mayor de las Antillas se convierte, en el segundo país del mundo que elimina la poliomielitis después de Checoslovaquia, en 1960 y el primero en la región de las Américas. Luego, se obtienen otros logros relevantes como: la eliminación del tétanos neonatal y la meningitis tuberculosa (1972); la difteria (1979); el síndrome de rubéola congénita y la meningitis post-parotiditis (1989), por solo mencionar algunas. Todo ello como resultado de la incorporación de diferentes biológicos al Esquema Nacional de Inmunización (ENI) del país.<sup>(4)</sup>

La situación del bloqueo económico y financiero impuesto al país y su recrudecimiento a lo largo de los años, por los Estados Unidos de América, así como la competencia que establece, el mercado internacional de los países poderosos para la adquisición de vacunas, los altos precios de los inmunobiológicos y la no disponibilidad de estos, para los países de ingresos medios y bajos, hacen que Cuba busque alternativas para sostener el PNI.<sup>(5)</sup>

Un ejemplo de lo reflejado con anterioridad, es el esquema de vacunación utilizado para la protección contra: difteria, tosferina, tétanos y las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, que consiste en la aplicación de una serie primaria (2 - 4 - 6 meses de nacido) y un refuerzo a los 18 meses de edad.<sup>(6)</sup>

Para conseguir inmunidad contra estas enfermedades, se utiliza desde 1962, vacunas DPT importadas, con irregularidades en su adquisición. En el año 2004, se certifica la vacuna cubana DPT-VAX® producida por el Instituto Finlay de Vacunas (IFV), junto con la vacuna cubana (Quimi-Hib®) producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) e incorporada al ENI de Cuba, el año anterior (2003), para reemplazar a la vacuna extranjera Vaxem-Hib®, utilizada desde 1999. La obtención de estos dos inmunobiológicos de producción nacional permite sustituir importaciones del mercado internacional, evitar el gasto de divisas convertibles, y da una mayor estabilidad y disponibilidad a los biológicos.<sup>(6)</sup>

En marzo del año 2005, se obtiene la certificación de la vacuna cubana tetravalente DPT-hepatitis B (Trivac-HB®), como resultado de la colaboración entre el IFV y el CIGB.<sup>(7)</sup>

El 1 de septiembre del año 2006, se dispone de la vacuna cubana pentavalente con la adición a Trivac-HB® de Quimi-Hib®. A partir de este resultado, se sustituyen todas las formulaciones anteriores y queda en el ENI del país, la vacuna

pentavalente como serie primaria y DPT-VAX® + Quimi-Hib® como refuerzo a los 18 meses de edad.<sup>(5-6)</sup>

En el año 2011, se dispone de la formulación líquida (Heberpenta®-L) con esta vacuna combinada, se reduce el número de 11 punturas, en el primer esquema a cinco en el actual; se disminuye el volumen de bulbos a distribuir y almacenar, los insumos a utilizar (jeringuillas, torundas, entre otros) y por ende, el número de desechos. Este esquema se utiliza con éxito durante 11 años, hasta el 2017, que deja de producirse la vacuna DPT-VAX®.<sup>(5-6)</sup>

El PNI es priorizado por el estado cubano. No obstante, en el año 2017, enfrenta un gran desafío, la no disponibilidad presente y futura de la vacuna cubana DPT-VAX® administrada como refuerzo a los 18 meses de edad. A ello, se le suman las dificultades económicas y financieras del país, para comprar e importar una vacuna DPT obtenida en el mercado internacional, con el consecuente riesgo de enfermar la población infantil cubana con las enfermedades que esta previene y perder el impacto alcanzado en la eliminación y el control de las mismas.

Ante la situación descrita, se decide compilar las evidencias científicas en términos de seguridad de la vacuna Heberpenta®-L, para sustentar la decisión de su incorporación al ENI del país, como una dosis de refuerzo a los 18 meses de edad y sustituir la administración simultánea de las vacunas DPT-VAX® y Quimi-Hib®.

## Métodos

Se diseñó un estudio cuasi experimental de tipo ensayo comunitario de vigilancia activa de los ESAVI, insertado en el sistema de vigilancia que realiza el PNI. El horizonte temporal estuvo comprendido entre el 1º de noviembre del 2018 y el 31

de julio del 2019. Es el primer estudio post-comercialización en las condiciones de la práctica médica habitual que evalúa la administración de una nueva dosis de la vacuna a los 18 meses de edad, en cuatro provincias (Pinar del Río, La Habana, Sancti Spíritus y Granma) participaron nueve áreas de la atención primaria de salud. Las instituciones seleccionadas actuaron como centros mini-centinelas. Se empleó el método de monitoreo de eventos adversos ligados a la prescripción (en este caso se considera prescripción la vacunación que se realice).

### **Técnicas y procedimientos para la recolección y análisis de la información.**

#### **Selección de universo y muestra**

Se realizó un muestreo probabilístico aleatorio simple por etapas: En la primera etapa de 16 territorios se seleccionaron cuatro (Pinar del Río, Granma, Sancti Spíritus y La Habana). En la segunda etapa de 152 áreas de salud (19 Pinar del Río, 82 de La Habana, 23 de Sancti Spíritus y 28 de Granma) se eligieron nueve áreas de salud: (Hermanos Cruz Aboy y Raúl Sánchez García) de Pinar del Río; (Rudesindo García del Rijo, Juan Manuel Martínez Puentes y Isabel María de Valdivia) de Sancti Spíritus; (René Vallejo y Bayamo Oeste) de Granma, así como Julio Antonio Mella y Mario Muñoz Monroy de La Habana.

El número de pacientes que se necesitan necesario para la detección de tres casos de una reacción adversa, que ocurre en 1 de cada 200 personas es de 650 niños, en tanto que, para la detección de tres casos de una reacción (que ocurre 1 de cada 1 000 veces), se necesitan 6 500 niños. Dado que ya se conocía, por la experiencia clínica precedente, los cifras para los eventos muy frecuentes y frecuentes demostrados, tras la administración de Heberpenta®-L, se prefirió realizar el cálculo en función de los eventos infrecuentes o poco común, es decir, en aquellos que tuvieron una frecuencia entre 0,1 % y menos del 1 %.<sup>(8)</sup>

En el cálculo del tamaño de la muestra se consideró una frecuencia de ocurrencia de eventos poco común conocida de 0,8 %<sup>(9)</sup> y una frecuencia de ocurrencia de eventos poco común esperada con la dosis de reactivación de 0,5 %. Se utilizó un error tipo I de 0,05 y una potencia del 80 % por el sistema PASS 2023, v23.0.2.<sup>(10)</sup> El tamaño muestral estimado fue de 2 400 niños. Se evaluaron 2 700 teniendo considerando una pérdida del 15 %. Fueron excluidos 234 niños y finalmente quedaron incluidos en el estudio 2 466 niños de las nueve áreas de salud seleccionadas en la tercera etapa del muestreo, a los que les corresponde la reactivación con la vacuna Heberpenta®-L a partir de los 18 meses de edad.

Se concibió el seguimiento a través de la enfermera del vacunatorio, la que recogió los datos del niño en el registro de vacunación (Anexo 1). Los niños permanecieron bajo vigilancia durante una hora, como establece el PNI. Los ESAVI se reflejaron en el Modelo 84-30-2 (Encuesta epidemiológica de eventos adversos a la vacunación) del MINSAP (Anexo 2). La vigilancia del niño vacunado continuó durante las primeras 24, 48, 72 horas; y a los siete días, tal como establece el PNI (por la enfermera y el médico de la familia). La información se recogió en la historia clínica. Además, el médico de la familia completó la encuesta epidemiológica de ESAVI del MINSAP y el responsable de vacunación municipal se encargó de completar el registro de seguimiento de los niños vacunados (Anexo 3).

### **Criterios de inclusión**

- ✓ Niños a partir de los 18 meses edad, que les corresponda la reactivación con la vacuna Heberpenta®-L, en las áreas de salud seleccionadas.
- ✓ Consentimiento informado de los padres para participar en la Investigación.



### **Criterios de exclusión**

- ✓ Hijos de madres positiva al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- ✓ Niños que presentaron eventos adversos graves asociado a la administración de una dosis de la vacuna Heberpenta-L® en el esquema primario.
- ✓ Niños con una infección aguda en el momento de la vacunación.

### **Recolección de los datos**

Se realizó una revisión documental de las fuentes de datos primarios: Modelo 84-30-2 de vigilancia de ESAVI; Registro de vacunados (Modelo 18-30) y los registros de seguimiento del vacunado. Como fuente secundaria se contó con el estudio de seguridad de Heberpenta®-L basado en la vigilancia activa del esquema primario.<sup>(11)</sup> Se utilizó la observación y el seguimiento de los vacunados para detectar la aparición de ESAVI.

### **Análisis de los datos**

La variable principal fue la seguridad, medida según frecuencia, gravedad, localización, órgano clase afectado y asociación causal. Se observó la aparición de ESAVI en la primera hora, a las 24, 48, 72 horas, y a los siete días, luego de administrada la vacuna Heberpenta®-L.

Se construyeron tablas de clasificación cruzada en cada caso con sus respectivas frecuencias y porcentajes y se realizó la prueba de independencia asociada Ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher (dependiendo del cumplimiento del supuesto sobre las frecuencias esperadas. Se calcularon los intervalos de confianza IC (95 %) para la proporción de individuos con eventos Adversos (EA) por métodos bayesianos. Se realizó un análisis univariado para estudiar la relación entre las variables de control y la ocurrencia de EA con su respectiva prueba Ji

cuadrado. Para la comparación de proporciones múltiples se aplicó la prueba de Bonferroni y el procedimiento de Holm.<sup>(12)</sup>

El análisis estadístico se realizó en una PC Intel CORE i7, con el software SPSS para Windows 11 Pro, versión 23H2 y EPIDAT 3.1.<sup>(13)</sup>

### **Control de sesgos**

- ✓ Para garantizar la validez interna del estudio se cumplió con las Buenas Prácticas Clínicas.
- ✓ Se revisó el sistema de ingreso de los datos y se compararon las entradas en la base de datos, para minimizar y corregir los errores, y que el procesamiento fuera confiable y garantizar su calidad.

### **Consideraciones éticas del estudio**

- ✓ La investigación cumplió los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.<sup>(14)</sup>
- ✓ Se cumplió con el deber médico de velar por el bienestar de cada sujeto y se cumplieron los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.
- ✓ La información individual relacionada con los sujetos quedó debidamente custodiada de forma tal que se garantizó la absoluta confidencialidad de los datos personales.
- ✓ Se obtuvo el consentimiento informado de las madres o tutores para la administración de la vacuna, quienes fueron debidamente informados sobre los objetivos, propósitos de la investigación y los resultados esperados. En todos los casos tuvieron la posibilidad de retirarse en el momento que lo consideraran necesario, sin afectación para la atención médica que debían recibir.

## Resultados

Entre las 2 466 dosis aplicadas se reportaron 286 EA, para una tasa de 11,6 por 100 dosis aplicadas distribuidos en 13 tipos de eventos, como se muestra en la tabla 1. El evento de mayor proporción reportado fue la fiebre, que de manera general representó el 62,2 %, considerado como muy común. Dentro de ella, la fiebre de 37,5 °C a 38,9 °C fue la de mayor frecuencia en un 43,4 %. Le siguieron en orden de frecuencia los eventos locales como: el enrojecimiento en el sitio de la inyección (14,3 %), dolor en el sitio de la inyección (10,8 %), e inflamación (5,9 %).

**Tabla 1-** Tasa de eventos adversos por dosis aplicadas según frecuencia en los niños vacunados en las provincias seleccionadas. Cuba, 2018-2019

Evento adverso por tipo	Frecuencia	Distribución proporcional	Tasa de EA/ 100 DA*
	No.	%	%
<b>Común (<math>\geq 1\%</math> - <math>&lt;10\%</math>)</b>	<b>240</b>	<b>83,9</b>	<b>9,73</b>
Fiebre (37,5 °C a 38,9°C)	124	43,4	5,03
Fiebre (39 °C a 39,4 °C)	44	15,4	1,78
Enrojecimiento en el sitio de inyección	41	14,3	1,66
Dolor en el sitio de la inyección	31	10,8	1,26
<b>Poco común (<math>\geq 0,1\%</math> - <math>&lt;1\%</math>)</b>	<b>43</b>	<b>15,0</b>	<b>1,74</b>
Inflamación en el sitio de inyección	17	5,9	0,69
Febrícula (37 °C a 37,4 °C)	9	3,1	0,36
Malestar general	8	2,8	0,32
Abscesos	3	1,0	0,12
Induración en el sitio de inyección	3	1,0	0,12
Irritabilidad	3	1,0	0,12

<b>Raro (<math>\leq 0,01</math> % - <math>&lt;0,1</math> %)</b>	<b>3</b>	<b>1,0</b>	<b>0,12</b>
Fiebre 40 °C	1	0,3	0,04
Diarreas	1	0,3	0,04
Vómitos	1	0,3	0,04
<b>Total</b>	<b>286</b>	<b>100</b>	<b>11,60</b>
*2466 Dosis aplicadas (DA)			

La distribución de EA según gravedad (tabla 2), muestra que prevalecieron los eventos leves 83 % (238) sobre los moderados 46 (17 %). Predominaron los eventos leves y sistémicos en un 51 % (146), dentro de ellos la fiebre (37,5 °C a 38,9 °C), seguidos de los leves y locales en un 32 %<sup>(92)</sup> con predominio del enrojecimiento 14 %.<sup>(41)</sup> Los eventos moderados y sistemas 45 % (16) también fueron más frecuentes que los moderados y locales con solo un 1 %.<sup>(3)</sup> No se reportaron eventos graves.

**Tabla 2-** Distribución proporcional de los eventos adversos según gravedad y localización en provincias seleccionadas. Cuba, 2018-2019

Eventos adversos (N=286) Localización	Gravedad			
	Leve		Moderado	
	(n=238; 83 %)		(n=48; 17 %)	
	No.	%	No.	%
<b>Sistémicos</b>	<b>146</b>	<b>51,0</b>	<b>45</b>	<b>16,0</b>
Febrícula (37 - 37,4 °C)	9	3,0		
Fiebre (37,5 °C - 38,9 °C)	124	43,0		
Fiebre (39 °C - 39,9 °C)			44	15,0
Fiebre 40 °C			1	0,3
Diarreas	1	0,3		
Malestar general	8	3,0		
Irritabilidad	3	1,0		
Vómitos	1	0,3		
<b>Locales</b>	<b>92</b>	<b>32,0</b>	<b>3</b>	<b>1,0</b>

Enrojecimiento	41	14,0		
Dolor	31	11,0		
Inflamación	17	6,0		
Absceso			3	1,0
Induración	3	1,0		

De manera general, como se muestra en la tabla 3 según localización, gravedad y frecuencia, predominaron los eventos sistémicos (67 %), leves (83 %) y comunes (84 %).

**Tabla 3-** Clasificación global de los eventos adversos presentados en provincias seleccionadas. Cuba, 2018-2019

Eventos adversos N=286	Frecuencia (n)	Porcentaje (n/N)
	No.	%
<b>Según localización</b>		
Eventos Sistémicos	191	67
Eventos Locales	95	33
<b>Según gravedad</b>		
Leves	238	83
Moderados	48	17
Graves	0	0
<b>Según frecuencia</b>		
Común	240	84
Poco común	43	15
Raro	3	1

En la tabla 4 se observa que el mayor porcentaje de EA (74,5 %; 213) se reportó en las primeras 24 horas posteriores al periodo de observación en el vacunatorio (74,5 %), seguida de las 48 horas (19,2 %; 55). A las 72 horas solo se detectaron 12 eventos (4,2 %), y a los siete días, uno (0,3 %).

**Tabla 4-** Distribución proporcional de los eventos adversos según tiempo de observación en provincias seleccionadas. Cuba, 2018-2019

Tiempo de observación	Eventos adversos (N= 286)	
	Frecuencia (n)	Porcentaje (n/N)
	No.	%
1 <sup>era</sup> hora	5	1,7
24 horas	213	74,5
48 horas	55	19,2
72 horas	12	4,2
Siete días	1	0,3

Al analizar la causalidad de los EA (tabla 5), se constata que el 98,3 % (281) de los eventos tuvieron asociación causal con la vacuna Heberpenta®-L. Tres (1,0 %) fueron errores programáticos (abscesos en el sitio de inyección) como consecuencia de una inadecuada técnica de administración del inmunobiológico. Existieron dos eventos (0,7 %) que a pesar de ser eventos esperados de la vacuna (Fiebre de 37,5 °C a 38,9 °C y Fiebre  $\geq$  40 °C) presentaron síntomas de otras enfermedades, por lo que fueron clasificados como coincidentales. Ambos casos de la provincia de Sancti Spíritus, con diagnósticos de faringoamigdalitis y catarro común.

**Tabla 5-** Relación de causalidad por tipo de evento en provincias seleccionadas. Cuba, 2018-2019

Evento adverso según causa	Frecuencia (n)	Porcentaje (n/N)
N= 286	No.	%
Relacionado con la vacuna	281	98,3
Relacionado con la calidad del producto	0	0,0
Errores programáticos	3	1,0
Evento por estrés	0	0,0
Coincidental	2	0,7
Desconocido	0	0,0

## Discusión

La introducción de nuevas vacunas, o la modificación de los esquemas de inmunización existentes representan un reto para los tomadores de decisiones. Por un lado, los avances tecnológicos ponen en el mercado nuevos biológicos soportados en ensayos clínicos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia, desarrollados en condiciones controladas; y por el otro, los sistemas de salud deben corroborar su funcionamiento en condiciones de la práctica habitual de los programas. Así concebido, queda entonces un desafío mayor, la demostración de ser una alternativa prioritaria, efectiva y eficiente, en términos de sostenibilidad.<sup>(2)</sup>

Aunque las vacunas combinadas se utilizan en todo el mundo, aún no está bien establecido, si alguna es superior a la administración de cada vacuna por separado.<sup>(15-16-17-18)</sup> Una revisión sistemática realizada en el año 2022, mediante un metaanálisis<sup>(19)</sup> (que incluye 25 artículos desarrollados en diferentes países) con el objetivo de resumir la evidencia disponible sobre la efectividad y la seguridad de las vacunas combinadas en los niños, demuestra que las vacunas DPaT-IPV-Hib y DPaT-Hib-HBV son seguras, bien toleradas y brindan alternativas inmunogénicas a las vacunas que administran separadas en niños.

La reactogenicidad asociada a la administración de vacunas combinadas que contienen el antígeno de *Bordetella pertussis* celular está muy bien documentada en la bibliografía internacional;<sup>(20-21-22)</sup> pero en la relación riesgo/beneficio de padecer la enfermedad, la balanza se inclina a favor de la vacunación. Muestra un comportamiento diferente, el cuadro sobre los eventos adversos de las vacunas monovalentes contra la hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b, que son poco reactogénicas, al compararlas con las vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tosferina.<sup>(23)</sup>

Este aspecto, se corroboró en el estudio de seguridad con vigilancia activa que se incluyó en esta investigación, en cuatro provincias seleccionadas de Cuba. Después de seis años de aplicación continua como dosis de refuerzo en el Programa de Inmunización con alcance nacional, su seguridad puede asegurarse, solo al observar los siguientes porcentajes:<sup>(24)</sup> fiebre (9 %), dolor en el sitio de la inyección (5 %), irritabilidad (0,2 %), diarreas (0,05 %) y vómitos (0,04 %) todos consistentes con lo encontrado. No se presentaron eventos graves, a pesar del incremento en el número de dosis aplicadas en condiciones de "mundo real".

Estudios nacionales<sup>(25,26,27,28)</sup> e internacionales<sup>(29,30,31,32,33,34)</sup> avalan la seguridad de diferentes vacunas pentavalentes, todos coinciden en que la fiebre supera el 10 % de los EA presentados, por lo que se considera un evento muy común según la frecuencia de aparición, en este estudio fue del 62,2 %. Esta aparece, como parte de la respuesta inmunitaria normal cuando se realiza la vacunación, en general, se presenta como un evento leve, no produce ninguna consecuencia a largo plazo y la recuperación no exige tratamiento en la mayoría de los vacunados.

Las reacciones locales siguen a la fiebre en orden de frecuencia: dolor (4,4 %), inflamación (6,4 %) y enrojecimiento (3,1 %), que desaparecen alrededor de las 48 horas. Se notifican hasta en un 50 % de los casos que reciben vacunas a base de antígenos D, T y P; hasta en un 15 % de los que reciben el antígeno Hib y en el 5 % de los niños vacunados con el antígeno HBsAg.<sup>(23)</sup>

Es de señalar, que la vacuna Heberpenta®-L contiene dos adyuvantes: (gel de hidróxido de aluminio (0,25 mg) y gel de fosfato de aluminio (0,05 mg) ambos con la finalidad de contribuir a generar una fuerte respuesta inmunológica.<sup>(36)</sup> Los productos biológicos que contienen hidróxido de aluminio en su formulación, se asocian más a la aparición del eritema y la induración que las vacunas sin adyuvante. Se considera que la inflamación se debe al escape del adyuvante a



través de la ruta de inyección hacia el espacio subcutáneo,<sup>(37)</sup> pero esto constituye, en todo caso, un error programático.<sup>(28)</sup> En esta investigación, se encontraron tres abscesos asociados a una inadecuada técnica de administración del biológico (0,12 %).

Por otra parte, los eventos sistémicos como el malestar general (0,3 %), la irritabilidad (0,1 %), el vómito y las diarreas (0,4 %), respectivamente, se registraron en una proporción menor del 1 %, por lo que se clasifican como infrecuentes o raros.

De manera general, los hallazgos de la investigación presentada con la casuística cubana, no difieren de los compilados con los de la medicina basada en la evidencia de nivel cero.<sup>(19)</sup>

El mayor porcentaje de los EA presentados tras la administración de Heberpenta<sup>®</sup>-L como dosis de refuerzo (83 %) fueron leves y ocurrieron en las primeras 24 horas. No hubo eventos graves. Esto no resulta diferente a lo ya señalado, para el esquema de primo-vacunación en el lactante, donde el (80 %) de los eventos ocurren en las primeras 24 horas y se clasifican como leves.<sup>(11)</sup>

## Conclusiones

Los eventos adversos presentados a los 18 meses de edad, asociados a la vacuna Heberpenta<sup>®</sup>-L, son comunes, sistémicos, leves y no difieren de los reportados para la serie primaria; por lo que es segura su administración como dosis de refuerzo y garantiza la confianza en su utilización en el esquema de vacunación del país.

## Referencias bibliográficas

- 1- Organización Mundial de la Salud [Internet]. Una estrategia mundial para no dejar a nadie atrás. Ginebra: OMS; c2024 [acceso 21/05/2023]; [aprox. 4 pantallas].  
Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>
- 2- Organización Mundial de la Salud [Internet]. Los esfuerzos mundiales en inmunización han salvado al menos 154 millones de vidas en los últimos 50 años. Ginebra: OMS; c2024 [acceso 21/05/2023]; [aprox. 14 pantallas]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/24-04-2024-global-immunization-efforts-have-saved-at-least-154-million-lives-over-the-past-50-years>
- 3- Organización Panamericana Salud [Internet]. Estimaciones OMS/UNICEF de la cobertura nacional de inmunización en 2022. Washington D. C., Estados Unidos: OPS; 2023 [acceso 22/7/2023]; [aprox. 14 pantallas]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2023-08/wuenic-ficha-tecnica-2023v4.pdf>
- 4- López L, Egües L, Pérez A, Galindo B, Galindo M, Resik S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2018 May [acceso 5/08/2023]; 42:e34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6385620/>
- 5- López AL. Logros y desafíos del Programa Nacional de Inmunización de Cuba, 17<sup>a</sup> Conferencia mundial de TechNet [Internet]. Panamá. 16-19 oct 2023 [acceso 31/10/2023]; [aprox. 3 pantallas.]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/eventos/17a-conferencia-technet>
- 6- Rojas Ohoa F, editor. Vacunas. Cuba 1959-2018. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2011.
- 7- Expósito NS, Cardoso D, Martínez E, Herrera Y, Cosme K, Díaz A, et al. Vacuna combinada cubana Trivac HB. Biotecnología Aplicada [Internet]. 2006 [acceso 31/10/2023]; 23(2): [aprox. 13p.]. Disponible:

<https://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/2006/23/2/BA002302RP158-164.pdf>

- 8- Aljunid SM, Al Bashir L, Ismail AB, Aizuddin AN, Rashid SAZA, Nur AM. Economic impact of switching from partially combined vaccine "Pentaxim® and hepatitis B" to fully combined vaccine "Hexaxim®" in the Malaysian National Immunization Program. BMC Health Serv Res [Internet]. 2022 Ene [acceso 30/05/2024]; 22(1):34. Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-021-07428-7>
- 9- Machin D, Campbell M, Tan SB, Tan SH. Sample Sizes for Clinical, Laboratory and Epidemiology Studies. 4th Ed. Wiley-Blackwell: Chichester, UK; 2018.
- 10- Power Analysis & Sample Size [Internet]. USA NCSS: PASS; c2024 [acceso 30/05/2024]. Disponible en: <https://www.ncss.com/download/pass/>
- 11- Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología [Internet]. La Habana: CIGB; c2023 [acceso 30/05/2024]. Heberpenta®- L; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.cigb.edu.cu/product/heberpenta-l/>
- 12- Traders.studi [Internet]. Prueba de Bonferroni. 2021 [acceso 4/10/2023]; [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: <https://traders.studio/prueba-de-bonferroni/>
- 13- Fondo europeo de desarrollo regional [Internet]. España: FEDER [acceso 30/05/2024]. Disponible en: [https://www.sergas.gal/Saude-publica/Epidat-3-1-descargar-Epidat-3-1-\(espanol\)?idioma=es](https://www.sergas.gal/Saude-publica/Epidat-3-1-descargar-Epidat-3-1-(espanol)?idioma=es)
- 14- Asociación Médica Mundial [Internet]. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Fortaleza (Brasil): Asociación Médica Mundial; 2014 [acceso 30/05/ 2024]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

- 15- Tafreshi SH. Efficacy, safety, and formulation issues of the combined vaccines. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2020 Oct [acceso 30/05/2024]; 19(10): 949-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1843434> Epub 2020 Nov 16.
- 16- Centers for disease control and prevention [Internet]. USA: CDC. 2024 [acceso 1/06/ 2024]. Combination Vaccine; [aprox. 23 pantallas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines-children/about/combination-vaccines.html>
- 17- Nakayama T, Vidor E, Tsuzuki D, Nishina S, Sasaki T, Ishii Y, et al. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV/Hib pentavalent vaccine given as primary and booster vaccinations in healthy infants and toddlers in Japan. *J Infect Chemother* [Internet]. 2020 Jul 4 [acceso 1/06/ 2024]; 26(7): 651-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X19303721?via%3Dihub#sec1>
- 18- Smith LE, Amlôt R, Weinman J, Yiend J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine*. 2017 Oct 27; 35(45): 6059-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.046>.
- 19- Liu B, Cao B, Wang C, Han B, Sun T, Miao Y, et al. Immunogenicity and Safety of Childhood Combination Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines* (Basel) [Internet]. 2022 Mar 18 [acceso 1/06/2024]; 10(3): 472. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8954135>
- 20- Cofre, J. Vacunas anti-pertussis: acelular versus celular. ¿Acaso un regreso al pasado? *Rev Chilena Infectol*. 2015; 32 (5): 559-63.
- 21- European Medicines Agency. Vacuna Infanrix Hexa [Internet]. 2017 Mar 18 [acceso 1/06/2024]; 10(3): 472. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000296/human\\_med\\_000833.jsp&mid=WC0b01ac0580](https://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000296/human_med_000833.jsp&mid=WC0b01ac0580)

- 22- Organización Mundial de la Salud [Internet]. Vacunas antitosferinosas. Documento de posición de la OMS. Ginebra: OMS; 2017 [acceso 1/06/2024]; 10(3):472. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242416/WER9035-spa.pdf>
- 23- Asociación Española de Pediatría [Internet]. ¿Qué es el haemophilus influenza tipo B que enfermedades causa? España: AEP; 2024 [acceso 1/06/2024]; Disponible en: <https://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-h-influenzae-tipo-b>
- 24- Galindo Sardiña MÁ, Pérez Rodríguez A. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la República de Cuba. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 1999 Dic [acceso 5/01/2024]; 51(3):194-200. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07601999000300011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601999000300011&lng=es)
- 25- Galindo Santana B, Berdasquera Corcho D. Vigilancia de eventos adversos a la vacunación: experiencia cubana en la atención primaria de salud. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2007 Mar [acceso 1/06/2024]; 23(1): [aprox. 10 pantallas.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252007000100019&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000100019&lng=es) .
- 26- Díaz Piñera AM, Cuevas Valdespino IE. Eventos adversos en la vacunación de menores de 2 años, Hospital Pediátrico de Centro Habana (2002-2007). Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2014 Abr [acceso 1/06/2024]; 52(1):81-97. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032014000100008&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000100008&lng=en).
- 27- González. F, Bell. M, García. S, Moreno. G. Eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. Isla de la Juventud, Cuba, enero/2013-octubre/2016. VacciMonitor [Internet]. 2017 [acceso 1/06/2024]; 26(3):102-109. Disponible en: <http://mediccreview.org/vaccine-related-adverse-events-in-cuban-children-1999-2008/>

- 28- Galindo BM, Concepción D, Galindo MA, Pérez A, Saiz J. Vaccine-related adverse events in Cuban children, 1999-2008. *MEDICC Rev.* 2012 Ene; 14(1):38-43. DOI: <https://doi.org/10.37757/MR2012V14.N1.8>.
- 29- Scheifele DW, Ferguson M, Predy G, Dawar M, Assudani D, Kuriyakose S, *et al.* Immunogenicity and safety of 3-dose primary vaccination with combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in Canadian Aboriginal and non-Aboriginal infants. *Vaccine.* 2015; 33: 1897–900. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.015>.
- 30- Patel V, Saxena S, Lund C, Thornicroft G, Baingana F, Bolton P, *et al.* The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet.* 2018 Oct 27; 392(10157): 1553-98. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31612-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31612-X).
- 31- Smith LE, Amlôt R, Weinman J, Yiend J, Rubin GJ. A systematic review of factors affecting vaccine uptake in young children. *Vaccine.* 2017 Oct 27; 35(45):6059-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.046>.
- 32- Klein NP, Abu-Elyazeed R, Cheuvart B, Janssens W, Mesaros N. Immunogenicity and safety following primary and booster vaccination with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b vaccine: a randomized trial in the United States. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2019 [acceso 1/06/2024]; 15(4): 809-21. Disponible en; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6605854/>
- 33- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med.* [Internet]. 2009 [acceso 1/06/2024]; 3(3):e123-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3090117/>
- 34- Kang JH, Lee HJ, Kim KH, Oh SH, Cha SH, Lee J, *et al.* The Immunogenicity and Safety of a Combined DTaP-IPV//Hib Vaccine Compared with Individual DTaP-IPV and Hib (PRP~T) Vaccines: a Randomized Clinical Trial in South Korean Infants. *J Korean*

Med Sci [Internet]. 2016 Sep [acceso 1/06/2022]; 31(9):1383-91. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4974178/>

35- Chitkara AJ, Parikh R, Mihalyi A, Kolhapure S. Hexavalent Vaccines in India: Current Status. Indian Pediatr [Internet]. 2019 Nov 15 [acceso 1/06/2024]; 56(11): 939-50.

Disponible en: <https://www.indianpediatrics.net/nov2019/939.pdf>

36- Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. Semin Immunol. 2018 Oct; 39: 14-21.

<https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.05.001>. Epub 2018 May 23

37- Sohn E. nationalgeographic [Internet]. Qué son los adyuvantes de una vacuna y cómo mejoran el sistema inmunitario 2024 [acceso 1/06/2024]. Disponible en:

<https://www.nationalgeographic.es/ciencia/2024/02/adyuvantes-vacunas-que-son-mejorar-sistema-inmunitario>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

### **Financiación**

No se recibió ningún tipo de financiación para la realización de la investigación o publicación del manuscrito.

### **Contribución de autoría**

*Conceptualización:* Lena López Ambrón

*Curación de datos:* Ángela Tuero Iglesias

*Análisis formal:* Lena López Ambrón, María Antonieta Costafreda Blanco, Verena Muzio González, Odalys González Díaz

*Investigación:* Lena López Ambrón, María Antonieta Costafreda Blanco, Verena Muzio González, Odalys González Díaz y Belkys Maria Galindo Santana

*Metodología:* Lena López Ambrón, María Antonieta Costafreda Blanco, Verena Muzio González

*Administración del proyecto:* Lena López Ambrón

*Supervisión:* Lena López Ambrón, María Antonieta Costafreda Blanco, Odalys González Díaz

*Redacción – borrador original:* Lena López Ambrón, Belkys Maria Galindo Santana

*Redacción – revisión y edición:* Lena López Ambrón