
TRABAJOS ORIGINALES

COMPORTAMIENTO REACTOGENICO DE LA VACUNA CUBANA CONTRA LA HEPATITIS B EN NIÑOS FÍSICA Y MENTALMENTE DISCAPACITADOS

Plácido Pedroso Flaquet¹ y Manuel Díaz González²

RESUMEN: Se estudió la reactividad de la vacuna recombinante cubana contra el virus de la hepatitis B, derivada de células de levadura (Heberbiovac-HB), al aplicar dosis de 5 y 10 mg y emplear el esquema de inmunización 0, una segunda dosis al mes y la tercera a los 6 meses a 2 grupos de niños física y mentalmente discapacitados de 5 a 14 años de edad. Los síntomas observados en el total de la población estudiada fueron de 5,1 %, mientras que en los grupos vacunados con 10 y 5 mg, la sintomatología fue de 4,8 y 5,4 % respectivamente; sin que se encontraran diferencias significativas en los síntomas postvacunales entre los grupos de estudio. El signo predominante fue la febrícula con el 84,9 % de las observaciones positivas encontradas. En nuestro estudio se constató la baja reactividad de la vacuna Heberbiovac-HB, lo que la hizo segura y recomendable para la protección contra el virus de la hepatitis B en los grupos de niños impedidos físicos y mentales estudiados.

Descriptores DeCS: **VIRUS DE LA HEPATITIS B; VACUNAS SINTETICAS/administración & dosificación; NIÑOS INCAPACITADOS.**

El virus de la hepatitis B (VHB) ha infectado más de 2 000 millones de personas y más de 350 millones son portadoras crónicas y tienen alto riesgo de morir de hepatitis activa, cirrosis o cáncer hepatocelular primario.¹

La hepatitis B es la causante del 80 % de los casos de carcinoma hepatocelular pri-

mario y probablemente sea la causa más común de las enfermedades crónicas del hígado.² Entre el 70 y el 90 % de los niños nacidos de madres infectadas adquieren la infección perinatal, y del 85 al 90 % de ellos se convierten en portadores crónicos.³

En países de baja endemicidad a la infección por el VHB, esta ocurre principal-

¹ Especialista de II Grado en Epidemiología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.

² Especialista de I Grado en Epidemiología. Investigador Agregado.

mente en adolescentes y adultos jóvenes, y los factores de riesgo más importantes son la actividad heterosexual, homosexual y el uso intravenoso de drogas. En los países industrializados, que generalmente coinciden con los de baja endemicidad, esta infección está clasificada como una de las enfermedades de transmisión sexual de mayor magnitud y más del 50 % de estas infecciones tienen esta vía de diseminación.⁴

En nuestro país, la hepatitis B constituye un problema de salud, ya que en el año 1998 se reportaron 1 026 casos (9,2 casos / 100 000 habitantes), y en los últimos 9 años han fallecido 435 personas por hepatitis virales correspondiendo a la hepatitis B, 191 casos, que representan el 43,9 %, situación que da una idea de la magnitud y trascendencia de esta enfermedad. La Organización Mundial de la Salud ha recomendado el uso masivo de vacunas, con el objetivo a largo plazo de eliminar la enfermedad.⁵⁻⁸

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, Cuba, propuso en 1989 comenzar los estudios en humanos (ensayo clínico) de un preparado vacunal recombinante obtenido en sus laboratorios. Se realizaron estudios iniciales de Fase I y II en voluntarios, con controles placebo y la vacuna *Engerix B* de la firma *Smith*, y un estudio Fase III sin placebo en recién nacidos de madres positivas al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. En dichos estudios se constató el elevado poder inmunogénico y la eficacia del producto vacunal cubano.⁹ La vacuna presentó baja reactogenicidad local y general en un estudio realizado por Díaz y otros en escolares de primaria.¹⁰

Existe consenso que la vía idónea es la intramuscular (IM), pues la intradérmica es más difícil de emplear y más reactogénica. Como sitio de la inyección se postula usar solamente el músculo deltoides en adultos

y niños mayores, y la cara anterolateral del muslo en recién nacidos y niños pequeños.^{8,11-13}

En estudios anteriores de la vacuna cubana las reacciones adversas que predominaron fueron el dolor (estudio global* 67,9 %; vacuna purificada 33,3 %); la impotencia funcional (estudio global 25,9 %; purificada 22,2 %), induración (estudio global 18,5 %) y eritema (estudio global 14,8 %); los síntomas generales fueron muy poco relevantes y la cefalea fue la de mayor frecuencia de aparición (purificada 11,0 %).^{10,14}

El presente estudio se realizó con el objetivo de conocer la respuesta reactogénica de la vacuna cubana antihepatitis B al aplicarse dosis de 5 y 10 µg en niños impedidos físicos y mentales de 10 a 14 años de edad.

Métodos

Se realizó un ensayo clínico, Fase I en un grupo de niños pertenecientes a 2 hogares de impedidos físicos y mentales del municipio Cerro de Ciudad de La Habana (nuestro universo de estudio estuvo constituido por 50 y 42 niños de los hogares Edad de Oro #5 y Edad de Oro #7 respectivamente), cuyas edades oscilaban entre 6 y 14 años y que los padres o tutores dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. El estudio se realizó durante los meses de octubre, noviembre de 1991 y abril de 1992, y se empleó el esquema de vacunación 0,1 y 6 meses.

A estos niños se les realizaron investigaciones para determinar la existencia de antígenos de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y/o anticuerpos contra el VHB (antiHBs). Una vez descartados 13 individuos por ser positivos a los marcados

* Estudio global: Investigación realizada en 5 instituciones de salud de Ciudad de La Habana para evaluar la reactogenicidad de los primeros lotes de vacuna Heberbiovac-HB.

res serológicos antes mencionados, presentar enfermedad aguda o crónica del hígado, enfermedad infecciosa aguda o crónica en el momento de la aplicación de la vacuna, antecedentes de tratamiento inmunosupresivo, historia alérgica intensa, hipersensibilidad al timerosal o negación de los padres, se confeccionó por medio de una selección sistemática con arranque aleatorio, 2 grupos (A=41 niños del hogar Edad de Oro #5) y (B=38 niños de la Edad de Oro #7), a los cuales se les aplicaron las dosis de 10 y 5 µg respectivamente.

En la primera dosis se aplicó la vacuna a 79 niños, en la segunda a 73 y en la tercera se vacunaron 63 niños (el 79,7 % de los que iniciaron).

Los vacunados fueron evaluados clínicamente por un especialista entrenado en la evaluación de la reactogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B, que desconocía las dosis aplicadas. Esta evaluación se realizó 1 vez al día por 5 días consecutivos a partir de las 24 horas posteriores a la inoculación para determinar las reacciones adversas que se presentarían. En el estudio se denominó genéricamente síntoma a cualquiera de las manifestaciones que se presentaron. Se hizo énfasis en la búsqueda de la sintomatología siguiente: local (erite-

ma, induración, prurito en el sitio de la inoculación) y general (fiebre a partir de 38 °C, febrícula 37-37,9 °C, vómitos, rash generalizado, prurito generalizado).

La información sobre la reactogenicidad se recogió en un formulario para cada niño y se mantuvo durante todo el estudio. Los datos fueron organizados, tabulados y procesados en una microcomputadora personal 486. Se crearon bases de datos en los paquetes de programas EpiInfo (versión 6,0) y True Epistat. Para la comparación entre los diferentes porcentajes de reactogenicidad se utilizó la prueba entre proporciones y los resultados fueron presentados en tablas.

Resultados

En la tabla 1 se pueden apreciar los resultados de la evaluación clínica durante los 5 días posteriores a la vacunación, con ambas concentraciones de vacuna. Durante la primera dosis la evaluación de los vacunados se comportó de la siguiente forma: 100 % los 3 primeros días y 98,7 % y 93,7 % los días cuarto y quinto respectivamente. Después de la segunda aplicación, la observación fue realizada al 100 % de los

TABLA 1. Frecuencia de niños evaluados según días de asistencia por grupos

Dosis días	Grupo A: 10 µg			Grupo B: 5 µg			Total 2 grupos		
	1ra n=41	2da n=39	3ra n=32	1ra n=38	2da n=34	3ra n=31	1ra n=79	2da n=73	3ra n=63
1ro	41	39	32	38	34	31	79	73	63
2do	41	39	32	38	34	29	79	73	61
3ro	41	39	32	38	34	29	79	73	61
4to	41	38	32	37	34	29	78	72	61
5to	40	38	32	34	33	29	74	71	61
Total	204	193	160	185	169	147	389	362	185

Fuente: Encuestas.

n=vacunados según dosis 10 µg(A) y de 5 µg(B).

niños los primeros 3 días, al 98,6 % al cuarto y al 97,3 % el quinto día. Luego de la tercera dosis, se alcanzó el 100 % el primer día y el 96,8 % los 4 días siguientes.

En total se observaron 53 manifestaciones en 1 038 evaluaciones clínicas realizadas, lo que representa el 5,1 % de reactividad general en las 3 dosis aplicadas. Por grupos, la reactividad se manifestó de la siguiente forma: en el grupo A (10µg) 4,8 % (27 evaluaciones positivas en 557 realizadas), y en el grupo B (5 µg) 5,4 % (26 positivas de 481 realizadas) ($p>0,05$) (tabla 2).

Es importante expresar que la sintomatología, tanto la general como por grupos, disminuyó de la primera a la tercera dosis (tabla 2). Según las dosis, en el grupo A se observa el 6,4 % en la primera aplicación, desciende al 5,2 % en la segunda y termina en 2,5 %; mientras que en el grupo B se observó el 12,1 % en la primera inocu-

lación y finalizó con 0,6 % en la tercera sin diferencias significativas en los porcentajes de reactividad entre los grupos, en cada una de las 3 dosis; y los porcentajes globales de observaciones positivas de ambos grupos ($p>0,05$) (tabla 2).

La reactividad por dosis y grupos de estudio se comportó de forma no homogénea entre el primer y quinto días de observación (tabla 3).

De las 53 manifestaciones positivas observadas, a la febrícula (temperatura entre 37 y 37,9°C) correspondió el 84,9 % de todos los síntomas y signos detectados (45 observaciones); y muy distante de ésta, con un número insignificante, se situó la fiebre, que se constató sólo en 4 observaciones (7,5 %). El eritema y la induración solamente se presentaron en 1 caso en los grupos A y B respectivamente; y en el grupo B, en un niño se constató diarreas (tabla 4). En el estudio no se encontraron diferencias sig-

TABLA 2. Reactogenicidad global por dosis y grupos

Grupos	1ra dosis			2da dosis			3ra dosis			Total		
	Obs	Sint	%	Obs	Sint	%	Obs	Sint	%	Obs	Sint	%
A	204	13	6,4	193	10	5,2	160	4	2,5	557	27	4,8
B	165	20	12,1	169	5	3,0	147	1	0,6	481	26	5,4
Total	369	33	8,9	362	15	4,1	307	5	1,6	1038	53	5,1

Leyenda: Obs (observaciones) y Sint (sintomatología).
Fuente: Encuestas.

TABLA 3. Reactogenicidad por dosis, grupos y días de observación

Días	1ra dosis				2da dosis				3ra dosis			
	A		B		A		B		A		B	
	Sint	%	Sint	%	Sint	%	Sint	%	Sint	%	Sint	%
1ro	1	2,4	4	10,5	3	7,7	2	5,9	1	3,1	0	0,0
2do	6	14,6	6	15,8	1	2,6	1	2,9	2	6,2	1	3,4
3ro	2	4,9	5	13,2	0	0,0	0	0,0	1	3,1	0	0,0
4to	3	7,3	3	8,1	1	2,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0
5to	1	2,4	2	5,9	5	13,2	2	6,1	0	0,0	0	0,0

Leyenda: Sint (sintomatología).
Fuente: Encuestas.

nificativas entre los grupos en la aparición de febrícula ($p>0,05$), que fue el signo mayormente observado en el estudio.

TABLA 4. Frecuencia de las observaciones positivas según sintomatología local o general por grupos

Síntomas o signos	Grupo A n	Grupo B n	Total n	%
LOCALES				
Eritema	1		1	1,9
Induración		1	1	1,9
GENERALES				
Febrícula	25	20	45	84,9
Fiebre	1	3	4	7,5
Diarrea		1	1	1,9
Prurito	1		1	1,9
Total	28	25	53	100

Fuente: Encuestas.

Discusión

Los resultados obtenidos en nuestro estudio con las 3 dosis de la vacuna, demuestran su baja reactogenicidad y la no aparición de sensibilización con la aplicación paulatina de las dosis, lo que se corresponde con lo reportado en la literatura internacional disponible, la que plantea que la magnitud e intensidad de los síntomas y signos que provocan las vacunas contra la hepatitis B obtenidas por métodos de ADN recombinante, derivadas de levaduras, son bajísimos y muy bien tolerados en comparación con otros preparados vacunales utilizados contra otras enfermedades (vacunas contra la parotiditis, rubéola, sarampión, antidifteria, tétanos y tosferina).¹⁵

En los estudios realizados por *Andre*,¹⁶ con la vacuna *Engerix B* de la firma comercial *Smith Kline* de Bélgica, se reporta que

el número de síntomas en las edades pediátricas es mucho menor que en los adultos, y que en general, aproximadamente el 90 % de los niños vacunados no presentan sintomatología y no se observan reacciones adversas severas que sean atribuibles a esta vacuna. Nuestro estudio mostró un porcentaje global de ausencia de síntomas de 94,9 %, que osciló entre 91,1 y 98,4 % en la primera y tercera dosis respectivamente.

Los porcentajes de reactogenicidad en el grupo A de nuestro estudio son inferiores a los reportados por *Milne* en Nueva Zelanda con 10 µg de la vacuna *Engerix B*, donde el 68,4 % de los niños vacunados no presentaron síntomas.¹⁶ En un estudio de la vacuna cubana Heberbiovac-HB realizado por *Díaz* y otros¹⁰ se establece que la proporción de síntomas disminuyó de la primera a la tercera dosis, lo que se corresponde con lo recogido en la literatura de que la primera dosis es la más reactogénica.¹⁰ En nuestros resultados esto se cumplió y es en el grupo B en la primera dosis, en el que se presentan resultados más desfavorables con 87,9 % de ausencia de síntomas, superiores a los obtenidos por *Lolekha* en Tailandia¹⁶ con una media de 76 % en las 3 dosis.

Los síntomas y signos locales reportados con mayor frecuencia por los investigadores de la vacuna *Engerix B*, en adultos sanos, son el dolor, el eritema y la induración; en nuestro estudio, el síntoma predominante fue la febrícula, y las manifestaciones restantes prácticamente no se reportaron.

Conclusiones

1. La reactogenicidad global del estudio fue del 5,1 % de síntomas y signos, entre los cuales la febrícula (84,9 %) ocupó el lugar más relevante.

2. La sintomatología total, según las dosis, disminuyó de 8,9 % en la primera al 1,6 % en la tercera.
3. No se evidenciaron diferencias significativas en la reactogenicidad global por grupos.
4. Las 2 concentraciones de la vacuna empleadas en el estudio son prácticamente apirógenas.
5. Los síntomas y signos identificados en el estudio y su frecuencia de presentación son similares o se encuentran por debajo de los rangos encontrados en otros estudios análogos.
6. En general, podemos afirmar que la vacuna cubana Heberbiovac-HB no provocó reacciones adversas severas y las que se detectaron fueron infrecuentes, ligeras y bien toleradas, por lo que de acuerdo con los resultados obtenidos, se puede considerar poco reactogénica en el grupo de niños estudiados impedidos física y mentalmente.

SUMMARY: The reactogenicity of the Cuban recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine (Heberbiovac-HB) was studied on administering doses of 5 and 10 mg and using the immunization scheme 0 in 2 groups of physical and mentally disabled children aged 5-14. The second dose was given at a month and the third one at 6 months. The symptoms observed in the whole population under study were 5,1 %, whereas in the groups vaccinated with 5 and 10 mg, the symptomatology was 4,8 and 5,4 %, respectively. No significant differences were observed in the postvaccinal symptoms between the studied groups. The predominant sign was low-grade fever with 84,9 % of the positive observations found. In our study, it was confirmed the low reactogenicity of the Heberbiovac-HB vaccine, which makes it safe and recommendable for the protection against the hepatitis B virus in the groups of physical and mentally disabled children that were studied.

Subject headings: HEPATITIS B VIRUS; VACCINES, SYNTHETIC/administration & dosage, DISABLED CHILDREN.

Referencias bibliográficas

1. Zachoval R, Deinhardt F. Prevention der Hepatitis B bei medizinischem personal. Munchner Med Wocheschr 1988;19:363-6.
2. Andre FE. Results in the completed and going clinical studies of Engerix B, the recombinant DNA yeast-derived vaccine. Engerix B Medical and Scientific Services Smith Kline 1988;1-39.
3. WHO. Progress in the control of the viral hepatitis memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1988;66(4):443-55.
4. Meheus A. Risk of hepatitis B in adolescence and young adulthood. Vaccine 1995;13(1):31-4.
5. WHO. Control de la hepatitis viral. Bull World Health Organ 1987;65(3):407-11.
6. _____. Progresos en el estudio de la hepatitis vírica. Informe del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en hepatitis vírica. Ginebra, 1977:57-63. (Serie de Informes Técnicos).
7. _____. Requirements for hepatitis B vaccine made recombinant DNA techniques for biological substance. Ginebra, 1989:786 (Series de Informes Técnicos; No. 45).
8. CDC. 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):1-19.
9. Galván E, Bravo JR, Castañeda C, Toledo G, González A, Delgado G. Ensayo de cam-

- po de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B. (Heberbiovac-HB). Estudio en recién nacidos hijos de madres AgsHB positivas. Rev Cubana Med Trop 1992;44(2):149-57.
10. González M, Navia O, Bravo JR, Pedroso P, Urbino A. Reactogenicidad de la vacuna Heberbiovac-HB a diferentes dosis. Rev Cubana Med Trop 1995;47(1):65-70.
 11. Committee on Infectious Disease Universal hepatitis B immunization. Pediatrics 1992;89(4):795-801.
 12. Clarke JA, Hollinger FB. Intradermal inoculation with Heptavax B immune response and histologic evaluation of injection sites. JAMA 1989;262(18):2567-71.
 13. Helloren TE. Deltoid versus buttock as preferred site of injection for hepatitis B vaccine. J Fla Med Assoc 1989;76(4):399-402.
 14. Galván E, Bravo GJ. Ensayo de campo de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B. Informe Técnico. IG/IPK. 1991:1-697.
 15. Andre FE, Safary A. Summary of clinical findings on Engerix B a genetically engineered yeast-derived hepatitis B vaccine. Postgrad Med J 1987;63(8-2):169-78.
 16. Andre FE. Update of currently available. Results in the completed and ongoing clinical studies on Engerix B medical and Scientific Services. Smith Kline. RIT. Belgica. Sept 1988:16-39.

Recibido: 22 de junio del 2000. Aprobado: 15 de septiembre del 2000.

Dr. Plácido Pedroso Flaquet. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Apartado 601, Marianao, Ciudad de La Habana, Cuba.