

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

Inmunogenicidad de la vacuna Heberbiovac-HB a las dosis de 10,5 y 2,5 µg en niños escolares de 6 a 9 años de edad

Dr. Manuel Díaz González,¹ Dr. Omar Navia Molina,² Enf. Amelia Urbino López-Chávez,³ Dra. Licel Rodríguez Lay,⁴ Dr. José Ramón Bravo González⁵ y Dr. Plácido Pedroso Flaquet¹

RESUMEN

Aplicamos la vacuna recombinante Heberbiovac-HB contra el virus de la hepatitis B, a las dosis de 10,5 y 2,5 µg a 3 grupos de niños, con edades entre 6 y 9 años, con un esquema de vacunación a los 0, 1 y 6 meses; y se comparó la inmunogenicidad alcanzada entre las dosis. La seroconversión con títulos protectores alcanzada a los 2 meses varió desde 88,9 % con 10 µg hasta 79,4 % con 2,5 µg, mientras que a los 7 meses fue superior al 98 % en los 3 grupos. La media geométrica con 10 µg fue 136,63 y 2 356,8 UI/L⁻¹; con 5 µg de 77,62 y 1 958,9 UI/L⁻¹; y con 2,5 µg de 32,15 y 376,3 UI/L⁻¹, a los 2 y 7 meses, respectivamente. Se aprecia un elevado poder inmunogénico de la vacuna a las dosis de 10 y 5 µg, semejantes en sus resultados, mientras que la dosis de 2,5 µg, aunque inmunogénica, no logra una respuesta deseable. Estos resultados plantean la posibilidad de utilizar una dosis inferior (5 µg), para una población infantil de bajo riesgo, lo cual favorece el costo-beneficio.

Descriptores DeCS: VACUNAS SINTÉTICAS/administración & dosificación; VIRUS DE LA HEPATITIS B/inmunología; VACUNAS CONTRA HEPATITIS B/inmunología.

La hepatitis B es considerada como un problema de salud que afecta en mayor o menor medida a todas las regiones del planeta, existen aproximadamente 500 000 000 de portadores crónicos.¹ El desarrollo de vacunas eficaces constituye una vía útil para prevenir la enfermedad; en fecha reciente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado el uso masivo de vacunas con el objetivo a largo plazo, de eliminar la enfermedad.^{2,3}

Desde 1989, en Cuba comenzaron los estudios en humanos con un preparado vacunal recombinante obtenido en los laboratorios del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB); inicialmente, en estudios de Fases I y II en voluntarios con controles de vacuna Engerix B (S. Kline) y un estudio Fase III en recién nacidos hijos de madres HBsAg positivas (Galbán E, Bravo JR. Ensayo

de campo vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B, Informe técnico). La vacuna ha presentado elevado poder inmunogénico en adultos jóvenes, escolares, ancianos y minusválidos, e impedidos físicos (datos inéditos). Es importante conocer si las dosis inferiores producen una adecuada respuesta, que aumenten la eficiencia del costo/beneficio.⁴

La OMS (1989) señala la importancia de los estudios de inmunogenicidad en humanos para conocer la cantidad de antígeno y el número de dosis necesarias para estimular respuestas eficientes de anticuerpos.^{2,4} El presente estudio pretende determinar si las dosis inferiores de vacuna ofrecen parámetros seguros de inmunogenicidad (títulos protectores de antiHBs iguales o mayores que 10 UI/L⁻¹) con un esquema de 3 dosis (0,1

¹ Especialista de I Grado en Epidemiología. Investigador Agregado.

² Médico General. Alumno de la Maestría en Epidemiología.

³ Enfermera Especializada.

⁴ Especialista de I Grado en Microbiología. Investigadora Agregada.

⁵ Especialista de II Grado en Bioestadísticas. Investigador Auxiliar.

y 6) en 90 % o más, de una muestra de niños de 6 a 9 años y con bajo riesgo de contraer la infección.

MÉTODOS

Mediante selección aleatoria, con fijación del sexo, fueron elegidos 210 niños, que integraron 3 submuestras de 70 niños asignados a los distintos tratamientos: A (10 µg), B (5 µg) y C (2,5 µg). El tamaño de muestra fue calculado para hallar una diferencia de 20 % o más de la proporción de seroconversión con título mayores que 100 UI/L⁻¹. Fueron incluidos niños sanos con edades entre 6 y 9 años, ausencia en el suero sanguíneo de anticuerpos y antígenos de superficie contra el virus de la hepatitis B y aceptación escrita de sus padres o tutores. La vacuna fue aplicada por vía intramuscular en el tercio medio del músculo deltoides del brazo izquierdo, con el esquema de 0, 1 y 6 meses. Se realizaron extracciones de sangre 30 d después de la segunda (60 d) y la tercera dosis (210 d), para la cuantificación de títulos de anticuerpos (antiHBs) contra el antígeno de superficie del VHB. Las determinaciones se realizaron a ciegas en el Laboratorio de Hepatitis del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) mediante la técnica cuantitativa ultramicroanalítica (SUMA) del Centro de Inmunoensayos de Cuba.

Se calcularon los porcentajes de seroconversión y las medias geométricas de los títulos de anticuerpos, por grupos y sexos, a los 60 y 210 d. La comparación entre las medias geométricas se realizó mediante ANOVA y t de Student por el método *Last Significant Difference* (LSD); para las diferencias de porcentajes se utilizó la prueba entre proporciones chi cuadrada.

RESULTADOS

Se tomaron como negativos aquellos sueros reportados por el laboratorio con menos de 10 UI/L⁻¹, ya que la técnica no discrimina valores inferiores a éste. De 196 evaluados, a los 60 d, seroconvirtieron el 88,9 % del grupo A, en el B el 87,7 % y el 79,4 % del C; más elevados en el sexo femenino sin que se encontraran diferencias significativas entre los grupos y sexos ($p > 0,05$).

A los 210 d (7 meses) se evaluaron 181 muestras, la seroconversión alcanzó 100 % en los grupos A y C, y 98,3 % en el grupo B ($p > 0,05$). El porcentaje de seroconversión fue superior al 95 % en los 3 grupos estudiados (tabla 1).

Las medias geométricas de los títulos de anticuerpos a los 60 d (30 d después de la segunda dosis) alcanzaron valores por encima de 100 UI/L⁻¹ en el grupo A

(136,6 UI/L⁻¹), no fue así para los grupos B y C (77,6 y 32,1 UI/L⁻¹, respectivamente) (tabla 2). Hallamos diferencias entre los grupos mediante la prueba ANOVA ($p < 0,05$). No encontramos diferencias significativas entre los grupos A y B, ni entre B y C ($p > 0,05$), pero sí entre los grupos A y C ($p < 0,05$; LSD 1,95-8,16). Los valores de los intervalos de confianza al 95 % situaron la cota inferior de la media geométrica del grupo A en 79,6 UI/L⁻¹ y la superior en 234,2 UI/L⁻¹; mientras que en los grupos B y C fueron 47,5 y 20,0 UI/L⁻¹ el límite inferior y 126,7 y 51,2 UI/L⁻¹ el superior, respectivamente (tabla 2).

TABLA 1. Seroconversión a los 60 y 210 d según la concentración y las dosis de vacuna aplicadas

Concentración	60 d			210 d		
	2 dosis	n	%	3 dosis	n	%
10 µg (A)	63	56	88,9	62	62	100,0
5 µg (B)	65	57	87,7	60	59	98,3
2,5 µg (C)	68	54	79,4	59	59	100,0
			$p > 0,05$			$p > 0,05$

Fuente: Encuestas.

TABLA 2. Media geométrica e intervalos de confianza de los títulos de anticuerpos antiHBs en UI/L⁻¹ según las dosis de vacuna a los 60 y 210 d

Concentración	n	60 d			210 d			
		Media	LI	LS	n	Media	LI	LS
10 µg (A)	63	136,6	79,7	234,2	62	2 356,8	1 650,9	3 364,6
5 µg (B)	5	77,6	47,6	126,7	60	1 958,9	1 203,7	3 188,0
2,5 µg (C)	68	32,1	20,1	51,2	59	376,3	245,1	577,9
				$p < 0,05$				$p < 0,05$

LS: Límite superior. LI: Límite inferior.

Fuente: Encuestas.

Las medias geométricas a los 210 d se pueden calificar de muy elevadas en los grupos A (2 356,8 UI/L⁻¹) y B (1 958,9 UI/L⁻¹), no así en el grupo C (376,3 UI/L⁻¹) con diferencias estadísticamente significativas (ANOVA, $p < 0,05$) entre los grupos A y C ($p < 0,05$; LSD 3,81-8,79), y entre B y C ($p < 0,05$; LSD 3,55-8,18) (tabla 2). Dentro de los grupos no se apreciaron diferencias a favor de uno u otro sexo ($p > 0,05$). Los valores de los intervalos de confianza al 95 % situaron la cota inferior de la media geométrica del grupo A en 1 650,9 y la superior en 3 364,6 UI/L⁻¹, mientras que en los grupos B y C fueron 1 203,7 y 245,1 UI/L⁻¹ el límite inferior, y 3 188,0 y 577,9 UI/L⁻¹ el límite superior, respectivamente (tabla 2). Las dosis de 5 y 10 µg provocaron respuestas inmunológicas prácticamente iguales en los niños estudiados.

La proporción de vacunados con títulos superiores a 100 UI/L⁻¹ a los 60 d fue 71,5 % con dosis de 10 µg; y

46,2 y 32,4 % con 5 y 2,5 µg, respectivamente ($p < 0,05$); mientras que a los 210 d fue 100,0 y 96,6 % con dosis de 10 y 5 µg y sólo 81,4 % con 2,5 µg ($p < 0,05$) (tabla 3).

TABLA 3. Grado de repuesta inmune según el número de dosis y la cantidad de inmunógeno

Tiempo	Respuesta UI/L ⁻¹	Concentración de inmunógeno					
		10 µg		5 µg		2,5 µg	
		n	%	n	%	n	%
60 d	< 10	71	11,0	8	12,3	14	20,6
	10-100	11	17,5	27	41,5	32	47,0
	101-1 000	34	54,0	25	38,5	22	32,4
	> 1 000	11	17,5	5	7,7	-	-
<hr/>							
p < 0,05							
<hr/>							
210 d	<10	-	-	1	1,7	-	-
	10-100	-	-	1	1,7	11	18,6
	101-1 000	16	25,8	11	18,3	28	47,5
	>1 000	46	74,2	47	78,3	20	33,9
<hr/>							
p < 0,05							

Fuente: Encuestas.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la seroconversión a los 60 d (88,9 % en el grupo A; 87,7 % en el B y 79,4 % en el C) supera un estudio referido por *André*⁵ para una edad semejante, que obtuvo 70 % de seroconversión con 10 µg de la vacuna Engerix B; *Tsegá*⁶ y *Zahradnil*⁷ se acercaron más a nuestro resultado con 5 µg el primero y 20 µg el segundo, en niños de 3 a 4 años y adultos jóvenes, respectivamente. A los 7 meses nuestros grupos seroconvirtieron por encima del 98 % (tabla 1), todos con títulos protectores; en estudios anteriores la vacuna Heberbiovac-HB a la dosis de 10 µg produjo un resultado similar en los recién nacidos. En general, ningún estudio revisado se queda por debajo del 90 %; *André*⁸ reportó 98,0 %; del *Canho*⁹ logró 100 % en recién nacidos sanos con 10 µg y 3 dosis, y con 5 µg luego de 4 dosis de HB-Vax-DNA de MSD. Resultados semejantes muestran *Lai*¹⁰ en Hong Kong, *Goh*¹¹ en Singapur y *Milne*¹² en Nueva Zelanda, al igual que *Stevens*¹³ en los recién nacidos. La seroconversión con títulos superiores a 100 UI/L⁻¹, que a los 60 d favorecía ampliamente al grupo de 10 µg alcanza a los 210 d resultados similares con 5 µg, mientras que el grupo de 2,5 µg logra sólo 79,7 % (tabla 3), este resultado pone de manifiesto que nuestro grupo con 5 µg, logra una eficiencia inmunológica semejante al grupo de 10 µg. En su reporte, del *Canho*⁹ sólo logra cifras superiores al 90 % con 4 dosis.

A los 210 d (3 dosis) con 10 µg, la media geométrica en nuestro estudio fue 2 356,8 y 1 958,9 UI/L⁻¹ con 5 µg. Estos valores superan ligeramente los referidos por *Goh*¹¹ en Singapur, los de *André*¹³ en niños tratados con 10 µg, *Lai*¹⁰ en Hong Kong, *Spiegel*¹⁴ en Polinesia y *Wainwright*¹⁵ en una población esquimal Yupik; y resultan algo inferiores a los reportados por *Milne*¹² y del *Canho*⁹.

SUMMARY

The Heberbiovac-HB recombinant hepatitis B vaccine was administered at dosages of 10.5 and 2.5 µg in 3 groups of children aged 6-9 with a vaccination schedule at 0, 1 and 6 months of age. The immunogenicity attained between dosages was compared. The seroconversion with protective titres obtained at 2 months varied from 88.9 % with 10 µg to 79.4 % with 2.5 µg, whereas at 7 months it was higher than 98 % in the 3 groups. The geometrical mean with 10 mg was 136.63 and 2 356.8 UI/L⁻¹; with 5 µg, 77.62 and 1 958.9 UI/L⁻¹; and with 2.5 µg, 32.15 and 376.3 UI/UL⁻¹, at 2 and 7 months, respectively. A high immunogenic power of the vaccine is observed at dosages of 10 and 5 µg with similar results. In spite of the fact that the dosage of 2.5 µg is immunogenic, the response is not desirable. These results state the possibility of using a lower dosage (5 µg) for a low risk infantile population, which favors the cost-benefit.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maynard JE, Kane MA, Haller SC. Global control of hepatitis B vaccine in the expanded programme on immunization. Rev Infect Dis 1989;(Supl 3):574-8.
2. World Health Organization. Expanded programme on immunization. Global Advisory Group. Wkly Epidemiol Rec 1992;3:11-6.
3. Centers for Disease Control and Prevention. 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 (No.RR-13):1-19.
4. World Health Organization. Requirements for hepatitis B vaccine made recombinant DNA techniques for biological substance. Ginebra, 1989:786. (Serie Informes Técnicos; No. 45).
5. André FE. Update of currently available. Results in the completed and ongoing clinical studies on Engerix B. Medical and Scientific Services Smith Kline RIT. Bélgica Sept. 1988:16-39.
6. Tsegá E, Taffesse B. Immunogenicity, reactogenicity and comparison of two doses of recombinant DNA, yeast derived hepatitis B vaccine in Ethiopian children. Med Trop 1992;43(1-2):7-220.
7. Zahradnil Couch RB, Yenin JL. Safety on immunogenicity of purified hepatitis B virus vaccine prepared

- by using recombinant DNA technology. *J Infect Dis* 1987;155(5):903-8.
8. André FE, Safary A. Summary of clinical findings on Engerix-B a genetically engineered yeast-derived hepatitis B Vaccine. *Postgrad Med* 1987;63(S-2):169-78.
 9. Canho R del, Grosheide PM. Immunogenicity of two different dosages (10 and 5 µg) of recombinant DNA hepatitis B vaccine in healthy neonates. *Vaccine* 1994;12(14):1323-6.
 10. Lai CL, Yeoh EK, Chang WK, Lo VWL, NgLNK. Use of the hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine (HB-vaxII) in children: two doses vs. three doses of 5 µg regime. *J Infect* 1986;13:19-25.
 11. Goh KT, Tan KL, Kong KH, Oon CJ, Chan SH. Comparison of the immune response of four different dosages of a yeast-recombinant hepatitis B vaccine in Singapore children: a four-year follow up study. *Bull World Health Organ* 1992;70(2):233-9.
 12. Milne A, Brawner TA, Dumbill PC, Kawachi I, Pearce NE. Comparison of the immunogenicity of reduced doses of two recombinant DNA hepatitis B vaccine in New Zealand children. *J Med Virol* 1989;27:264-7.
 13. Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, Toy PT, Vyas GN, Nair PV, et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 1987;257:2612-6.
 14. Spiegel A, Boutin JO, Cartel JL, Chanteau S, Cardines R, Saliou P, et al. One year evaluation of immunogenicity conferred by a chinese hamster ovary cell recombinant hepatitis B vaccine in a French Polynesian newborn immunization programme. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85(6):783-7.
 15. Wainwright RB, Mc Mahon BJ, Bulkow LR. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. *JAMA* 1989;(2):362-6.

Recibido: 30 de abril de 1997. Aprobado: 10 de junio de 1997.

Dr. *Manuel Díaz González*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Apartado 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba. E.mail: ciipk@infomed.sld.cu