

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

## Eficacia protectora de la vacuna Heberbiovac HB® a diferentes dosis en niños impedidos físicos y mentales

Plácido Pedrosa Flaquet,<sup>1</sup> Manuel Díaz González<sup>2</sup> y Licel Rodríguez Lay<sup>3</sup>

### RESUMEN

**INTRODUCCION:** los estudios de seguimiento de eficacia protectora en grupos de alto riesgo a la infección por el virus de la hepatitis B, inoculados con vacunas recombinantes contra la hepatitis B, son limitados, y la duración de la protección aún no está del todo definida en los vacunados contra esta enfermedad. **OBJETIVOS:** determinar la eficacia protectora de la vacuna Heberbiovac HB® a diferentes dosis en niños impedidos físicos y mentales, 14 años después de aplicado el esquema primario de vacunación. **MÉTODOS:** en 1991 se realizó un estudio de efectividad con la vacuna Heberbiovac HB en 2 grupos de niños impedidos físicos y mentales (A= 10 µg y B= 5 µg). El estudio fue aprobado por los Comités de Ética Médica y Revisión del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Ciudad de La Habana; se siguieron las Buenas Prácticas Clínicas vigentes en Cuba y los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Se empleó el esquema de vacunación 0, 1 y 6 meses, fueron incluidos los niños que resultaron negativos al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y al anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Los sujetos se estudiaron desde el punto de vista clínico y serológicamente, hasta 14 años después de aplicado el esquema de vacunación. **RESULTADOS:** 1 año después del comienzo de la vacunación la seroprotección fue de 100 % en ambos grupos. A los 14 años de seguimiento, ningún sujeto resultó positivo al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B ni padeció hepatitis B aguda, lo cual resultó en 100 % de protección individual. **CONCLUSIONES:** el poder inmunogénico de la vacuna Heberbiovac HB® fue elevado y su eficacia protectora fue de 100 % en los niños impedidos físicos y mentales, en el seguimiento clínico serológico realizado hasta 14 años después de la aplicación del esquema de vacunación, resultados obtenidos por primera vez en Cuba para esta vacuna.

**Palabras clave:** impedidos físicos y mentales, Heberbiovac HB®, anti-HBs protectores, eficacia protectora.

### INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) aún constituye un serio problema de salud a nivel mundial.<sup>1</sup> Estimados globales señalan que este virus ha infectado a más de 2 000 millones de personas, y que existen más de 350 millones de por-

tadores del VHB en el mundo, de los cuales aproximadamente 25 % se espera que mueran de enfermedades crónicas del hígado, cirrosis o carcinoma hepatocelular primario. Cada año, alrededor de un millón de personas fallecen por secuelas agudas o crónicas provocadas por este agente causal y se producen más de cuatro millones de casos clínicos

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Epidemiología. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor e Investigador Auxiliar. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Epidemiología. Investigador Agregado. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Microbiología. Doctora en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Investigador Titular. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Ciudad de La Habana, Cuba.

agudos; se le considera una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas al nivel global.<sup>1-3</sup>

Aunque se ha avanzado en la generación de antivirales a partir del conocimiento y estudio de la pandemia provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), las armas terapéuticas para la erradicación del VHB son aún insuficientes.<sup>4</sup> En la actualidad no existe además ningún tratamiento para el estado de portador, la prevención resulta el único medio efectivo de combatir este terrible mal, lo cual se puede lograr de forma transitoria con la administración pasiva de inmunoglobulina específica contra la hepatitis B (IgHB) o por medio de la vacunación específica en más de 90 % de las personas vacunadas.<sup>4-6</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado el uso masivo de vacunas anti-hepatitis B, con el objetivo a largo plazo de eliminar la enfermedad y si las estrategias se trazan adecuadamente, esto debe conducir a la eliminación de la enfermedad y sus secuelas.<sup>1</sup>

Se realizó el seguimiento clínico y serológico de una cohorte de niños impedidos físicos y mentales, los cuales fueron de los primeros grupos de seres humanos que se vacunaron con la vacuna recombinante cubana Heberbiovac HB en 1991, para conocer su eficacia protectora en este grupo de alto riesgo a la infección por el VHB 14 años después del comienzo de la vacunación e incrementar el aval científico de la vacuna.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de fase III de evaluación de vacunas que comenzó en 1991 y se continuó el seguimiento por espacio de 14 años. El universo del estudio lo formaron los 100 niños, pertenecientes a 2 hogares de impedidos físicos y mentales del municipio Cerro de Ciudad de La Habana, que no habían sido vacunados contra la hepatitis B. Luego de obtener por escrito el consentimiento de padres o tutores (consentimiento informado), se realizaron las investigaciones para determinar la existencia en ellos del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y al anticuerpo

contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs); las pruebas empleadas para ello fueron Hepanostika HBsAg y Hepanostika anti-HBs con el uso de estuches diagnósticos de la firma Organon Teknika de Holanda.

Una vez descartados los individuos positivos a los marcadores epidemiológicos antes mencionados, presentar enfermedad infecciosa aguda en el momento de aplicación de la vacuna; antecedentes de tratamiento inmunosupresivo; inmunodeficiencias, o enfermedades de sistema hematopoyético; historia alérgica intensa o negación de los tutores, se formaron, por medio de una selección sistemática con arranque aleatorio, 2 grupos de 33 y 30 niños y se le asignó a cada grupo creado la aplicación de una dosis diferente de la vacuna recombinante cubana: A (10 µg) y B (5 µg). La edad de los voluntarios osciló entre 6 y 14 años. La vía de administración fue la intramuscular, a la altura de la inserción del músculo deltoides izquierdo. Se aplicó el esquema de vacunación 0, 1 y 6 meses y se realizaron extracciones de sangre a los 60 d, 210 d, 365 d; 3, 4, 10 y 14 años de aplicada la primera dosis de la vacuna para la cuantificación de anti-HBs. Las mediciones de títulos de anti-HBs se realizaron a ciegas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), mediante la determinación cuantitativa de anti-HBs con el uso de la técnica ELISA, de la firma Organon Teknika de Holanda, y a partir de los 2 años del comienzo del estudio, se empleó similar técnica con estuches del Centro de Inmunoensayo de Cuba (CIE). Se calcularon los porcentajes de seroprotección ( $\geq 10$  UI/L), el grado de respuesta inmune [(no protegido: anti-HBs < 10 UI/L), (normorrespuesta: anti-HBs entre 10 y 99,9 UI/L), (Buena respuesta: anti-HBs entre 100 y 999,9 UI/L) e (hiperrespuesta: anti-HBs  $\geq 1\ 000$  UI/L)]<sup>7</sup> y las medias geométricas de los títulos de anti-HBs (MGT) y sus intervalos de confianza a 95 % por grupos, en los períodos de tiempo señalados para las extracciones. La comparación entre las medias se realizó mediante la prueba paramétrica t de Student y para el cálculo de las diferencias de porcentajes se utilizó la prueba no paramétrica de comparación de proporciones.

En ambos casos se empleó una  $p < 0,05$  para determinar la significación de las diferencias. Los datos primarios fueron organizados, tabulados y procesados en una microcomputadora personal Pentium 4 y se emplearon los programas estadísticos Epi Info, versión 6,04; Epi Info 2002, Microsoft Office Word 2003, Microsoft Office Excel 2003, Microsoft Office Power Point 2003.

Los estudios se realizaron siguiendo las buenas prácticas clínicas (BPC), según los principios planteados en la *Guía Cubana para las Buenas Prácticas Clínicas* regulaciones No. 178/1991 y No. 165/2000 del (Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos [CECMED]) y una vez demostrado que la preparación cumplía los requisitos físico-químicos, inmunobiológicos, farmacológicos y preclínicos establecidos para su uso y para la aplicación parenteral en seres humanos.

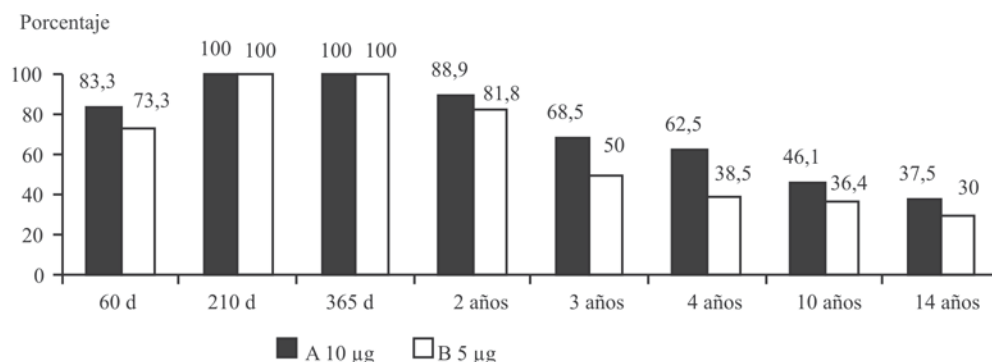
Los ensayos fueron conducidos de acuerdo con las revisiones de la Declaración de Helsinki de la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975; la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983; la 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989 y la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996; 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

## RESULTADOS

A los 60 d en los grupos A (10  $\mu\text{g}$ ) y B (5  $\mu\text{g}$ ) se lograron 83,3 y 73,3 % de niños vacunados con títulos protectores, respectivamente ( $p < 0,05$ ).

A los 210 y 365 d de aplicada la primera dosis de la vacuna, los valores de seroprotección alcanzaron 100,0 % en los 2 grupos del estudio. A los 2 años, estos valores descendieron a 88,9 y 81,8 % en los grupos de 10 y 5  $\mu\text{g}$ , respectivamente ( $p > 0,05$ ). A los 3 años, los porcentajes de seroprotección resultaron de 68,5 % en el grupo de 10  $\mu\text{g}$  y de 50 % en el grupo de 5  $\mu\text{g}$  ( $p > 0,05$ ). Estos valores disminuyeron paulatinamente hasta alcanzar 37,5 y 30 % en los grupos A y B, respectivamente, a los 14 años después del comienzo de la vacunación ( $p > 0,05$ ) (Fig.).

Los títulos de anti-HBs  $\geq 100$  UI/L a los 210 d fueron de 95,6 % con la dosis de 10  $\mu\text{g}$  y 65,2 % cuando se emplearon 5  $\mu\text{g}$  ( $p < 0,05$ ). Al comparar los porcentajes de títulos anti-HBs  $\geq 100$  UI/L de los grupos de 10 y 5  $\mu\text{g}$  a los 365 d del comienzo de la vacunación, los valores descendieron a 67,7 y 19,2 %, respectivamente ( $p < 0,05$ ). A los 2 años el grupo A disminuyó a 40,7 % y el B a 31,8 % ( $p > 0,05$ ). A los 3 y 4 años, el grupo de vacunados con 10  $\mu\text{g}$  evidenció en ambas mediciones, 12,5 % de títulos de anti-HBs  $\geq 100$  UI/L (tabla 1).



60 d (A, n= 36 y B, n= 30); 210 d (A, n= 23 y B, n= 23); 365 d (A, n= 31 y B, n= 26); 2 años (A, n= 27 y B, n= 22); 3 años (A, n= 16 y B, n= 12); 4 años (A, n= 16 y B, n= 13); 10 años (A, n= 13 y B, n= 11) y 14 años (A, n= 16 y B, n= 11).

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis virales. IPK.

**Fig.** Porcentaje de seroprotección en niños impedidos físicos y mentales por grupos y dosis a los 60, 210, 365 d; 2, 3, 4, 10 y 14 años del comienzo de la vacunación. Cuba, 1991-2005.

**TABLA 1.** Grado de respuesta inmune en niños impedidos físicos y mentales según grupos a los 210 y 365 d; 2, 3 y 4 años del comienzo de la vacunación. Cuba, 1991-2005

Respuesta UI/L	Grupo A (10 µg)		Grupo B (5 µg)	
	No.	%	No.	%
210 d (A= 23) (B= 23)				
10-99,9	1	4,4	8	34,8
100-999,9	16	69,6	10	43,5
1 000 y más	6	26,0	5	21,7
365 d (A, n= 31) (B, n= 26)				
10-99,9	10	32,3	21	80,8
100-999,9	19	61,3	5	19,2
1 000 y más	2	6,4	0	0,0
2 años (A, n= 27) (B, n= 22)				
< 10	3	11,1	4	18,2
10-99,9	13	48,2	11	50,0
100-999,9	9	33,3	7	31,8
1 000 y más	2	7,4	0	0,0
3 años (A, n= 16) (B, n= 12)				
< 10	5	31,3	6	50
10-99,9	9	56,2	6	50
100-999,9	2	12,5		
4 años (A, n= 16) (B, n= 13)				
< 10	6	37,5	8	61,5
10-99,9	8	50,0	5	38,5
100-999,9	2	12,5		

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de hepatitis virales, IPK.

La MGT alcanzó, a los 60 d en los 2 grupos del estudio, niveles por encima de 10 UI/L, que es el mínimo protector. En el grupo de 10 µg se alcanzaron 48,4 UI/L y en el de 5 µg, 19,9 UI/L y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0,05$ ). A los 210 d, la MGT aunque presentó diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0,05$ ), se alcanzaron valores elevados en A (527,7 UI/L) y en B (324,7 UI/L). A los 365 d, los valores de la MGT descendieron a 139,5 UI/L y 57,3 UI/L en los grupos de 10 y 5 µg, respectivamente, con diferencias significativas entre los 2 grupos del estudio ( $p < 0,05$ ). Por último, la MGT disminuyó a 50,1 UI/L en el grupo A y a 36,9 UI/L en el B ( $p > 0,05$ ) a los 2 años del inicio del esquema primario de vacunación. La MGT mantuvo niveles por encima del valor mínimo de protección hasta los 4 años en el grupo A y hasta los 3 años en el grupo B (tabla 2).

**TABLA 2.** Media geométrica e intervalos de confianza de títulos de anti-HBs en niños impedidos físicos y mentales según grupos a los 60, 210 y 365 d; 2, 3 y 4 años del comienzo de la vacunación. Cuba, 1991-2005

Tiempo de evaluación	Grupo	Límite inferior	Media (UI/L)	Límite superior
60 d	A (10 µg)	24,3	48,4	90,0
	B (5 µg)	9,6	19,9	41,3
210 d	A (10 µg)	358,1	527,7	776,3
	B (5 µg)	178,7	324,7	588,8
365 d	A (10 µg)	101,8	139,5	191,6
	B (5 µg)	42,4	57,3	87,7
2 años	A (10 µg)	24,0	50,1	103,5
	B (5 µg)	13,7	36,9	63,4
3 años	A (10 µg)	11,5	21,1	38,5
	B (5 µg)	6,6	11,1	18,8
4 años	A (10 µg)	11,4	20,9	38,5
	B (5 µg)	6,8	9,9	16,9

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de hepatitis virales, IPK.

## DISCUSIÓN

El seguimiento de la eficacia protectora de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B a diferentes dosis en una cohorte de niños impedidos físicos y mentales, que constituyen un grupo vulnerable y de alto riesgo para la infección por el VHB, permitió incrementar el aporte científico de la vacuna Heberbiovac HB, porque es la única investigación realizada con este inmunobiológico en Cuba, que ha podido ser seguida desde los puntos de vista clínico y serológico, a través de un largo período de tiempo. Estos resultados permitieron conocer la eficacia protectora de la vacuna Heberbiovac HB en este grupo de alto riesgo a la infección por el VHB, 14 años después del comienzo de la vacunación.

En un estudio de un hospital de Leeds se realizó un seguimiento a los 29 sujetos con síndrome de Down que presentaron menos de 50 UI/L de anti-HBs en su suero; a estos pacientes se les aplicó un esquema de vacunación anti-hepatitis B y su respuesta fue similar a la de sujetos sanos de similares edades y no infectados con el VHB.<sup>8</sup> Tomando en cuenta esta experiencia y que los estudios de seguimiento a largo plazo de cohortes de vacunados con vacunas recombinantes contra la hepatitis B, en niños impedidos físicos y mentales y de otros grupos, son limitados,<sup>9</sup> se decidió realizar

algunos análisis y comparaciones con otros grupos específicos que incluyeron individuos con riesgos de infección por el VHB y otros antecedentes patológicos.

En un estudio realizado en niños sanos de 1 a 5 años de edad, en Nueva Zelanda, se alcanzó una seroprotección de 58 % a los 60 d, con el empleo de una concentración de 10 µg de antígeno vacunal;<sup>10</sup> ese valor es inferior a los resultados obtenidos en el presente estudio con similar dosis. Mientras que en el resumen de los estudios de la vacuna Engerix B conducidos por diferentes autores y referidos por *André*, los hallazgos de *Vodopija* en niños sanos de 3 a 4 años de edad, son similares a los nuestros en el grupo de 5 µg (73,3 %), porque ese autor logró 76 % de seroprotección, también con dosis de 5 µg.<sup>11</sup>

A los 210 d se alcanzó 100,0 % de seroprotección en los niños vacunados en ambos grupos del estudio. En general, en ningún estudio revisado (aunque la mayoría en niños sanos por la escasez de trabajos en grupos de impedidos físicos y mentales de edades similares a los incluidos en el presente estudio), la seroprotección es inferior a 90 % para este período de evaluación (210 d). En el caso de los referidos por *André*, que son un resumen global de 5 estudios, se reportó una seroprotección de 98,0 %;<sup>12</sup> mientras que en otra investigación realizada en individuos mentalmente incapacitados, este autor reportó 96 % de los sujetos seroprottegidos. En otro estudio realizado en Italia, los autores informaron 98,2 % de seroprotección en los niños de su investigación y en un ensayo realizado en Cuba, se reportó 100,0 % de títulos de anti-HBs= 10 UI/L, todos un mes después de la tercera dosis de vacuna y 10 µg de HBsAg.<sup>13,14</sup> Los resultados del presente trabajo en ambos grupos son similares a los porcentajes de seroprotección referidos por *Poirriez* (98,3 y 98,5 %) con la aplicación de 10 y 5 µg de HBsAg en lactantes y niños, respectivamente, después de la aplicación de un esquema de 3 dosis de vacuna recombinante anti-hepatitis B.<sup>15</sup>

A los 365 d todos los vacunados de ambos grupos se mantuvieron protegidos, lo que evidencia el mantenimiento de una adecuada inmunorrespuesta en los impedidos físicos y mentales del ensayo clínico y aunque a los 2 años la seroprotección disminuyó en ambos grupos del estudio, se mantuvo una adecuada respuesta inmune en

los vacunados, con porcentajes de seroprotección mayores que 80 % en ambos grupos.

En un estudio realizado por *Pasko* y otros en personal de salud pública de New York, y con el empleo de la vacuna Heptavax-B (Merck Sharp & Dohme) y 20 µg, estos autores alcanzaron 68 % de seroprotección a los 3 años de seguimiento,<sup>16</sup> estos resultados son similares a los nuestros con 10 µg en análogo período de evaluación. Sin embargo, en otra investigación realizada en Italia, en sujetos con alto riesgo para la infección por el VHB (diabéticos) con rango de edad entre 8,6 y 28,7 años y la aplicación de 10 µg de vacuna Recombivax HB de Merck Sharp & Dohme, se reportó una seroprotección de 92 %,<sup>17</sup> superior a la alcanzada por nosotros (62,5 %) en los sujetos evaluados en el grupo A 4 años después de completado el esquema de inmunización. A partir de los 2 años, y hasta los 14 años que duró el seguimiento de este estudio, se evidenció una disminución paulatina en los porcentajes de seroprotección en la cohorte de niños vacunados en los 2 grupos, en la medida en que se alejó el estímulo antigénico al pasar el tiempo, como está referido por diferentes autores.<sup>18-20</sup>

La magnitud de la respuesta de anti-HBs en el grupo de 10 µg, a los 210 d, fue elevada, porque, según la bibliografía revisada, se considera que las personas que responden a la vacuna con títulos de anti-HBs entre 100 UI/L y 999,9 UI/L son considerados buenos respondedores.<sup>12</sup>

A los 60 d, la MGT del grupo de 10 µg (48,4 UI/L) fue superior a los valores de 27,2 UI/L publicados por *André* y obtenidos por *Vodopija* en Yugoslavia con similar concentración de antígeno vacunal,<sup>12</sup> mientras que nuestros resultados con 5 µg (19,9 UI/L) superan los valores de la MGT alcanzados por *Milne* en Nueva Zelanda (1989),<sup>10</sup> con 10 µg de la vacuna Engerix B (4,7 UI/L). Un mes después de finalizado el esquema primario de vacunación *André* refirió en el resumen de los estudios de la vacuna Engerix B, que *Vodopija* obtuvo una MGT de 478 y 340 UI/L con dosis de 10 y 5 µg, respectivamente;<sup>12</sup> resultados comparables a los alcanzados en el presente estudio en similar período de evaluación (527,7 UI/L con 10 µg y 324,7 UI/L con 5 µg).

La MGT mantuvo niveles por encima del valor mínimo de protección hasta los 4 años en el

grupo A y hasta los 3 años en el grupo B. Los hallazgos de *Zanetti* y otros en niños, (MGT de 32,1 UI/L) son superiores a nuestros resultados (MGT < 10 UI/L) en una evaluación realizada por estos autores a los 10 años del comienzo de la vacunación universal en infantes italianos.<sup>21</sup> La duración de la protección aún no está del todo definida en los vacunados contra la hepatitis B.<sup>22</sup> Ensayos de vacunas bien diseñados han demostrado persistencia por largo tiempo de la memoria inmunológica en adultos sanos por un período de 5 a 12 años y negatividad serológica al anti-HBc, para todos los participantes por un período de seguimiento de 7 años.<sup>23</sup> Otros autores plantean que bajos (<10 UI/L) o indetectables títulos de anti-HBs no resulta necesariamente un indicador de la pérdida de protección en niños o adultos, porque la memoria inmunológica puede desempeñar un papel importante en la protección contra la infección por el VHB, al menos contra las formas clínicas,<sup>5</sup> como se muestra en niños vacunados en Taiwan y citados por *González*, donde la caída inicial de anti-HBs no fue seguida de la aparición de manifestaciones de enfermedad clínica u otras complicaciones relacionadas con la infección por el VHB debido, quizás, a frecuentes reactivaciones naturales como puede ocurrir en condiciones medioambientales de alto riesgo a la infección por el VHB.<sup>24</sup> No se observó antigenemia entre respondedores previos 2 a 6 años después de la vacunación en la serie de niños del estudio de *González* y otros en 1993,<sup>25</sup> ni en los estudios de *Viladomiu, Lo y Torres* citados por *González* en 2001.<sup>24</sup> En un estudio realizado en niños de Micronesia, a los cuales se les inoculó vacuna recombinante anti-hepatitis B al nacimiento, y seguidos hasta los 15 años, no se evidenció positividad al HBsAg en ninguno de los evaluados, pero aunque solo 40,0 % de estos mantuvieron títulos de anti-HBs protectores, ninguno presentó infección crónica por el VHB.<sup>9</sup> En otra investigación realizada en 37 infantes de Alaska, en la evaluación efectuada 15 años después de haber sido vacunados contra la hepatitis B, todos fueron negativos al marcador de infección pasada al VHB.<sup>22</sup>

Los planteamientos antes expresados también se demostraron en los resultados de seguimiento a largo tiempo del estudio, porque ninguno de los vacunados presentó antigenemia en los respondedores previos, ni evidenció formas clínicas de la

enfermedad, por lo que la eficacia protectora fue de 100,0 % a través de los 14 años de seguimiento con ambas dosis de vacuna. Estos resultados son superiores a los alcanzados en 8 estudios conducidos por diferentes autores con la aplicación de la vacuna Engerix B en neonatos de alto riesgo a la infección por el VHB, porque en estas investigaciones la eficacia protectora osciló entre 85,5 y 98,1 %, inclusive con la aplicación de IgHB en varios de ellos.<sup>26</sup> De cualquier modo, es imprescindible que se continúen realizando otros estudios sobre la respuesta de memoria que la vacuna cubana es capaz de inducir. Similar razonamiento ha sido planteado también por *Van Herck* y otros en su estudio de persistencia a largo plazo de anti-HBs después de la aplicación de una vacuna ADN recombinante anti-hepatitis B derivada de levadura por un espacio de 8 años de seguimiento, pues este autor plantea que solo con el seguimiento adicional de estudios en grupos de alto y bajo riesgo se determinará la duración de memoria inmunológica después de la vacunación anti-hepatitis B.<sup>23</sup>

Se concluye que el poder inmunogénico de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B en los niños impedidos físicos y mentales del estudio fue elevado y se encontró a niveles similares a los obtenidos con las mejores vacunas de su tipo en el momento de la realización del estudio, incluso con dosis de 5 µg y su eficacia protectora fue de 100,0 % en el seguimiento clínico serológico realizado hasta 14 años después de la aplicación de la primera dosis del inmunobiológico, resultados obtenidos por primera vez para esta vacuna.

### **Protective efficacy of Heberbiovac HB® at different dosage in physically and mentally-handicapped children**

#### **ABSTRACT**

INTRODUCTION: the protective efficacy follow-up studies in high risk groups for hepatitis B virus infection, which were inoculated with recombinant hepatitis B vaccines, are limited and the duration of protection is yet to be determined in those vaccinated people. OBJECTIVES: to determine the protective efficacy of Heberbiovac HB vaccine at different dosage in physically and mentally-handicapped children after 14 years of the primary vaccination schedule. METHODS: in 1991, an effectiveness study of vaccine Heberbiovac HB was conducted in 2 groups of physically and mentally-handicapped (A= 10 µg y B= 5 µg). The study was approved by the Committees of Medical Ethics and Revision of "Pedro Kouri" Tropical Medicine Institute and of the Center of Genetic Engineering and Biotechnology of the

City of Havana; good clinical practice were followed and the ethical principles of Helsinki Declaration were respected for. The vaccination schedule at 0, 1 and 6 months was used in which children negative to hepatitis B virus surface antigen and to hepatitis B virus surface antigen antibody were included. The subjects were studied from the clinical and serological viewpoints up to 14 years after the implementation of the aforementioned vaccine schedule. RESULTS: one year after the beginning of the vaccination, there was full seroprotection in both groups. After 14 years of follow-up, none of the subjects was positive to hepatitis B virus surface antigen, neither were they affected by acute hepatitis B, which meant 100 % individual protection. CONCLUSIONS: the immunogenic power of Heberbiovac HB vaccine was high and its protective efficacy was 100 % in physically and mentally-handicapped children according to the results of the clinical and serological follow-up extending up to 14 years after the implementation of the primary vaccination schedule. These results are achieved for the first time for this kind of vaccine.

**Key words:** physically and mentally-handicapped, Heberbiovac HB, protective anti-HBs, protective efficacy.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mumtaz B, Siddiq M. Immunogenicity and Economic Evaluation of Different Recombinant Hepatitis-B Vaccines in Different Dosages, Schedules, and routes of Administration. *Pak J Med Sci.* 2008;24(6):833-7.
- Jacques P, Moens G, Desombere I, Dewijngaert J, Leroux-Roels G, Wettendorff M, et al. The immunogenicity and reactogenicity of a candidate hepatitis B vaccine in an adult vaccine non-responder population. *Vaccine.* 2002;20:3644-9.
- OPS. Hepatitis vírica B. En: Heymann DL, editor. El control de las enfermedades transmisibles. 18va ed. Washington, DC.: OPS; 2005. p. 333-43. Publicación Científico-Técnica no. 613.
- Cinza Z, Aguilar A, Muzio V, Figueroa N, Valenzuela C, Hernández F, et al. Immunogenicity and safety assessment of the Cuban recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults. *Biologicals.* 2007;35:115-22.
- WHO. Geneva: World Health Organization. Weekly epidemiological record. 2004;79:253-64.
- CDC. Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases. 2da ed. In: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe C, editores 10ma ed. Washington DC: Department of Health and Human Services; 2007. p. 211-34.
- Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Seroprevalencia de títulos de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B en niños cubanos de 1 a 5 años de edad. Informe Técnico de un grupo de expertos. Ciudad de La Habana; 1998.
- Green J. Hepatitis B mental handicap hospitals. *Lancet.* 1989; Abril 15:840-2.
- Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15 year follow-up study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:881-5.
- Milne A, Moves CA, Walcon J. Mass vaccination against hepatitis B in preschool children: immunogenicity after three reduced doses (abstract) *N Z Med J.* 1989;102(874):429-30.
- André FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med.* 1989;87:14.
- André FE. Uptade of currently available results in the completed and ongoing clinical studies on Engerix B. Bélgica: Medical and Scientific Services Smith Kline; 1988. p. 16-39.
- Díaz M, Chiang A, Díaz D, Bravo JR, Rodríguez L, Pedrosa P, et al. Inmunogenicidad de la vacuna Heberbiovac-HB en niños. *Rev Cubana Med Trop.* 1996;48:195-9.
- Belloni C, Pistorio A, Tinelli C, Komakec J, Chirico C, Rovelli D, et al. Early immunisation with hepatitis B vaccine: a five-year study. *Vaccine.* 2000;18:1307-11.
- Poirrez J. Some questions to be raised about the hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2002;20:1696-8.
- Pasko MT, Pharm D, Beam TR. Persistence of anti-HBs among Health Personnel immunized with Hepatitis B Vaccine. *Am J Public Health.* 1990;80:590-3.
- Marseglia G, Alibirandi A, d'Annunzio Giuseppe, Gulminetti R, Avanzini MA, Marconi M, et al. Long term persistence of anti-HBs protective levels in young patients with type I diabetes after recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2001;19:680-3.
- Thompson S, Darlington R, Tallent D, Forsyth RL. Booster doses of hepatitis B vaccine: responses to low-dose inoculations. *Med J Aust.* 1994;158:15.
- Rendi-Wagner P, Kundi M, Stemberger H, Wiedermann G, Holzman H, Hofer M, et al. Antibody responses to recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation of multicenter travel-clinic based experience. *Vaccine.* 2000;19:1055-60.
- Faustini A, Franco E, Sangalli M, Spadea T, Calabrese RM, Cauletti M. Persistence of anti-HBs 5 years after the introduction of routine infant and adolescent vaccination in Italy. *Vaccine.* 2001;19:2812-8.
- Zanetti AR, Mariano A, Romaná L, D'Amelia R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunology of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet.* 2005;366:1379-84.
- Hammit LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine.* 2007;25:6958-64.
- Van Herck K, Van Damme P, Thoelen S, Meheus A. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination with a recombinant DNA yeast-derived hepatitis B vaccine: 8 year results. *Vaccine.* 1998;16:1933-5.
- González MJ. Contribución a la evaluación de la vacuna recombinante cubana anti-hepatitis B [Tesis doctoral]. La Habana: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; 2001.
- González JB, Salva F, Lardinois R. A 7-year follow-up of newborns vaccinated against hepatitis B. *Vaccine.* 1993;11:1033-6.
- Stephenne J. Contribution to hepatitis B prevention. *Vaccine.* 1992;10:900-3.

Recibido: 19 de septiembre de 2009. Aprobado: 11 de noviembre de 2009.

Dr. Plácido Pedroso Flaquet. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Autopista Novia del Mediodía, km 6 ½. AP 601. Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf.: 202 06 52. Correo electrónico: placido@ipk.sld.cu; ppf@infomed.sld.cu