

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana

## SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA CUBANA HEBERBIOVAC HB EN POBLACIONES DE AMÉRICA, EUROPA, ÁFRICA Y ASIA

*Dra. Victoria Ramírez Albajés, Dr. Antonio González Griego, Dra. Alina Alerm González, Dra. Irma Vega García, Dr. Eduardo Pentón Arias y Dra. Martha González Griego*

### RESUMEN

Se evaluaron la reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna cubana antihepatitis B (Heberbiovac HB) en 2 942 adultos y 804 niños de diferentes países pertenecientes a 3 continentes con el empleo de esta vacuna con 3 dosis, diferentes esquemas y vías de inoculación. Sólo se encontró dolor e induración local entre 15 a 25 % de los vacunados. La seroprotección se comportó como sigue: a los 60 d después de iniciado el esquema, con sólo 2 dosis, fue de 98 % en niños y 82 % en adultos; 15 d después de iniciado el esquema estuvo entre 92 y 100 %; al año se mantenía con seroprotección más de 96 % de los adultos cuando se usó la vía intramuscular, y después de transcurridos 2 años de terminada la vacunación se encontró 100 % de seroprotección en niños y adultos e hiperrespuesta de 79 y 71 %, respectivamente. La vacuna Heberbiovac HB tiene gran inmunogenicidad con muy corta latencia, intensidad superior a otras vacunas de origen plasmático y recombinante, y gran durabilidad. Esta vacuna tuvo un efecto *booster* manifiesto en los que tuvieron hiporrespuesta a otras vacunas contra hepatitis B, pues 15 d después del inóculo, 75 % tuvo cifras de anticuerpos protectoras en el suero.

*Descriptor DeCS:* VACUNAS SINTETICAS/inmunología; VACUNAS SINTETICAS/administración & dosificación; VACUNAS CONTRA HEPATITIS B/inmunología; VACUNAS CONTRA HEPATITIS B/administración & dosificación; ESQUEMA DE INMUNIZACION.

En este trabajo se muestran los resultados de los estudios de inmunogenicidad y reactogenicidad de la vacuna cubana recombinante antihepatitis B (Heberbiovac HB) en niños y adultos de diferentes paí-

ses de 4 continentes, con el empleo de distintos esquemas de vacunación y vías de inoculación, realizados en susceptibles y en hiporrespondedores a otras vacunas de origen plasmático y recombinante.

## MÉTODOS

Estos estudios se han llevado a cabo en poblaciones de los continentes de América, Europa, África y Asia. El número de personas incluidas en cada estudio, las vías de inoculación, los esquemas empleados, y los países y grupos que han dirigido cada uno de los protocolos se muestran en las tablas que se anexan. Los protocolos de investigación fueron dirigidos por líderes de opinión de estos países, cuantificados de forma analítica por métodos comerciales reconocidos internacionalmente (*Abbott Wellcozyme* y *Organon Teknika*) y evaluados con criterios estadísticos ( $p < 0,05$ ) en las comparaciones realizadas con otras vacunas.

Se evaluó sistemáticamente la seguridad de la vacuna mediante la observación de síntomas y signos que se utilizan de forma tradicional como indicadores de reatogenicidad; así como la inmunogenicidad pos-segunda dosis (a los 60 d), pos-esquema, al año de haber culminado, y 15 d después de haber administrado un *booster* de la vacuna cubana a personal de alto riesgo con mala respuesta a otras vacunas.

La inmunogenicidad se analizó considerando las concentraciones de anticuerpos anti-AgsHB y como variables cualitativas la seroprotección (concentración de anti-AgsHB 10 UI/L) y la hiperrespuesta (concentración de anti-AgsHB 100 UI/L).

## RESULTADOS

En cuanto a seguridad, en general, se observó dolor e induración local en el sitio de la inoculación entre 15 y 25 % de los

vacunados, sin impotencia funcional ni orgánica.

Como manifestaciones sistémicas, sólo se observó un incremento de 1 °C en menos de 8 % de los vacunados. Ninguno de los participantes en los protocolos tuvo efectos indeseables que justificaran su salida.<sup>1</sup>

Los estudios de inmunogenicidad pos-segunda dosis (tabla 1), demostraron que, a los 60 d de haber comenzado la vacunación, con sólo 2 dosis, se obtuvieron valores de seroprotección hasta de 98 % en niños y 89 % en adultos.

En las tablas 2a (niños y adolescentes) y 2b (adultos), se pueden observar los resultados pos-esquema, 75 d después de iniciado éste para el esquema 0-1-2 meses, y 195 d después de iniciado el esquema 0-1-6 meses; se observaron en ambos valores de seroprotección hasta de 100 %.

En los estudios de evaluación pos-esquema, al año de culminado (tabla 3a), la seroprotección resultó superior a 96 %, cuando se empleó la vía intramuscular y la dosis de 20 µg en adultos. En los estudios de evaluación pos-esquema, a los 2 años de finalizado (tabla 3b), tanto en niños como en adultos se encontró una seroprotección de 100 % y una hiperrespuesta de 79 y 71 %, respectivamente.<sup>2-6</sup> Se observó además al cabo de los 4 años pos-esquema una seroprotección de 71 hasta 95 % y una hiperrespuesta de hasta 92 % (tabla 3b).

En personas que habían sido vacunadas con otras vacunas y no tuvieron respuesta de seroprotección; más de 74 % adquirió la seroprotección 15 d después de la administración de un solo *booster* de la vacuna cubana (tabla 4).<sup>7</sup>

TABLA 1. Resumen de los resultados. Inmunogenicidad de la vacuna Heberbiovac HB: pos-segunda dosis (01 meses)

Grupos de estudio / Autor / Institución	Lugar	No. de individuos inmunizados	Seroprotección $\geq 10$ UI/L	Hiperrespuesta $\geq 100$ UI/L
T. Salud E. Zumaeta IPSS	Perú *	216 IM	72 %	3 %
T. Salud E. Zumaeta IPSS	Chiclayo Perú *	50 IM	78 %	2 %
T. Salud E. Zumaeta IPSS	Arequipa Perú *	68 IM	79 %	3 %
T. Salud E. Zumaeta IPSS	Almenara Lima Perú *	47 IM	62 %	2 %
T. Salud E. Zumaeta IPSS	Rebagliati Lima Perú *	51 IM	66 %	6 %
Estudiantes J. Torres U.C.V	Caracas Venezuela *	63 IM	81 %	32 %
Estudiantes J. Torres U.C.V	Caracas Venezuela *	52 ID	69 %	19 %
T. Salud O. Juliao INS	Sta. Fé Bogotá Colombia ***	128 IM	82 %	38 %
Niños O. Juliao INS	Sta. Fé Bogotá Colombia ***	58 IM	98 %	61 %
Niños L.I. Pavlova T.R.I	Moscú Rusia ***	60 IM	89 %	70 %
Adultos L.I. Pavlova T.R.I	Moscú Rusia ***	146 IM	73 %	64 %
Indígenas E. Egea U. Norte	Guajira Colombia ***	18 IM	78 %	72 %
Esquistosomiasis adultos F. Carrilho H. Das Clínicas	Sao Paulo Brasil *	67 IM	70 %	36 %
Esquistosomiasis adultos II F. Carrilho H. Das Clínicas	Sao Paulo Brasil *	33 IM	73 %	37 %
Esquistosomiasis adultos II F. Carrilho H. Das Clínicas	Sao Paulo Brasil *	34 IM	68 %	35 %
Conviventes F. Carrilho H. Das Clínicas	Sao Paulo Brasil *	36 IM	89 %	41 %
Conviventes. Japoneses F. Carrilho H. Das Clínicas	Sao Paulo Brasil *	23 IM	87 %	40 %
Conviventes M. López, I Boulus H. Das Clínicas	Sao Paulo Brasil *	38 IM	89 %	56 %
T. Salud Prof. Trinh Kim Anh H. Choray	Ho Chi Minh Viet Nam *	127 IM	87 %	30 %

IM: vía intramuscular, ID: vía intradérmica.

Detección y cuantificación de anti-AgsHB \* Organon Teknika, \*\* Wellcozyme, \*\*\* Abbott.

TABLA 2a. Inmunogenicidad de la vacuna Heberbiovac HB: pos-esquema. Niños y adolescentes

Grupos de estudio / Autor / Institución	Lugar	No. de individuos inmunizados, vía y esquema (meses)	Seroprotección $\geq 10$ UI/L	Hiperrespuesta $\geq 100$ UI/L
Niños O. Juliao INS	Sta. Fé Bogotá Colombia ***	58 IM 0-1-2	100 %	100 %
Niños L.I. Pavlova T.R.I	Moscú Rusia ***	60 IM 0-1-2	92 %	83 %
Adolescentes guineanos G. Delgado ISCM-H	Guinea Bissau África *	245 IM 0-1-2	98 %	91 %
Niños Xifró MC. Hosp. Ricardo Gutiérrez	Buenos Aires. Argentina	128 IM 01-2	100 %	97,5 %
Adolescentes y adultos jóvenes. Piazza R. Fundación Centro de Estudios Infectológicos	Buenos Aires. Argentina	92 IM 01-2	100 %	97,8 %
Adolescentes. Centro infectología Niños y adolescentes. Dep. Pediatría	Buenos Aires. Argentina	142 IM 0-1-2	100 %	-
Niños LNJP Hosp.	New Delhi, India	58 IM 0-1-6	100 %	-
Niños incapacitados mentalmente. Instituto Medicina Tropical.	La Habana, Cuba	33 IM 0-1-6	100 %	-
Niños conviventes ind. AgsHB + Lab. Biolehner.	Colombia	11 IM 0-1-2	100 %	100 %
Niños. Inst. Nacional de Salud	Colombia	69 IM 0-1-2	100 %	100 %

IM: vía intramuscular.

Detección y cuantificación de anti-AgsHB \* Organon Teknika, \*\* Wellcozyme, \*\*\* Abbott.

TABLA 2b. Inmunogenicidad de la vacuna Heberbiovac HB: pos-esquema. Adultos.

Grupos de estudio / Autor / Institución	Lugar	No. de individuos inmunizados, vía y esquemas (meses)	Seroprotección ≥ 10 UI/L	Hiperrespuesta ≥ 100 UI/L
T. Salud Eddy Ibarra INH «RR»	Barguisimeto, Venezuela **	272 IM 0-1-2	97 %	85 %
T. Salud J. Torres U.C.V	Caracas, Venezuela *	52 IM 0-1-2	96 %	67 %
T. Salud E. Zumaeta IPSS	H. Rebagliati Lima, Perú *	51 IM 0-1-2	90 %	33 %
T. Salud E. Zumaeta IPSS	H. Almenara Lima, Perú *	47 IM 0-1-2	100 %	100 %
T. Salud E. Zumaeta IPSS	Arequipa, Perú *	68 IM 0-1-2	100 %	91 %
T. Salud E. Zumaeta IPSS	Chiclayo, Perú *	46 IM 0-1-2	98 %	63 %
T. Salud E. Zumaeta IPSS	Perú *	211 IM 0-1-2	97%	61 %
Estudiantes J. Torres U.C.V	Caracas, Venezuela *	43 ID 0-1-2	93 %	39 %
T. Salud O. Juliao INS	Sta. Fé Bogotá, Colombia *	61 IM 0-1-2	100 %	98 %
T. Salud O. Juliao INS	Sta. Fé Bogotá, Colombia ***	55 IM 0-1-6	100 %	95 %
Adultos L.I. Pavlova T.R.1	Moscú, Rusia ***	146 IM 0-1-2	95 %	95 %
Indígenas E. Egea U. Norte	Guaiira, Colombia ***	15 IM 0-1-2	100 %	73 %
Mestizos E. Egea U. Norte	Barranquilla, Colombia ***	45 IM 0-1-2	93 %	76 %
T. Salud L.E. Durau F. Cardio INF	Sta. Fé Bogotá, Colombia ***	69 IM 0-1-2	98 %	88 %
Estudiantes G. Delgado ISCM-H	Guinea Bissau, África *	245 IM 0-1-2	98 %	91 %
Esquistosomiasis adultos F. Carrilho				
H. Das Clínicas	Sao Paul, Brasil *	55 IM 0-1-2	84 %	83 %
Esquistosomiasis adultos I F.				
Carrilho H. Das Clínicas	Sao Paulo, Brasil *	28 IM 0-1-2	78 %	77 %
Conviventes F. Carrilho				
H. Das Clínicas	Sao Paulo, Brasil *	31 IM 0-1-6	100 %	93 %
Conviventes. Japoneses				
F. Carrilho H.Das Clínicas	Sao Paulo, Brasil *	21 IM 0-1-6	100 %	95 %
T. Salud Prof. Trinh Kim Anh H. Choray	Ho Chi Minh, Viet Nam	127 IM 0-1-2	98 %	68 %
Trabajadores de Salud Javier Díaz	Antioquia, Colombia	369 IM 0-1-6	97 %	84 %
T. Salud C. Espinal Hosp. S. Bolívar	Sta.Fé Bogotá, Colombia	122 IM 0-1-2	96 %	80 %
T. Salud C. Espinal Hosp. La Manga	Barranquilla, Colombia	44 IM 0-1-6	100 %	95 %
T. Salud C. Espinal Hosp. Regional	Ubate C. N., Colombia	183 IM 0-1-2	99 %	93 %
T. Salud C. Espinal Biolehner	Sta. Fé Bogotá, Colombia	20 IM 01-2	100 %	84 %
T. Salud C. Correa HURCV	Barranquilla Manga, Colombia	304 IM 0-1-6	94 %	73 %
Adultos Conviventes				
HBs Ag+ M. Noguera				
Biolehner	Sta.Fé Bogotá, Colombia	35 IM 01-2	94 %	88 %
Estudiantes Medicina V. González				
Ramírez ISCB	Habana, Cuba	78 IM 0-1-2	94 %	71 %
T. Salud Dep. Gastroenterology				
G.B. Pant Hosp.	Nueva Delhi, India	42 IM 0-1-6	100 %	-
T. Salud Instituto de Medicina Tropical	La Habana, Cuba	57 IM 0-1-2	100%	-

IM: vía intramuscular, ID: vía intradérmica.

Detección y cuantificación de anti-AgsHB \* *Organon Teknika*, \*\* *Wellcozyme*, \*\*\* *Abbott*.

TABLA 3a: Inmunogenicidad de la vacuna Heberbiovac HB: Evaluación al año de pos-esquema

Grupos de estudio / Autor / Institución	Lugar	No. de individuos inmunizados, vía y esquema (meses)	Seroprotección $\geq 10$ UI/L	Hiperrespuesta $\geq 100$ UI/L
T. Salud O. Juliao INS	Sta. Fé Bogotá Colombia ***	38 IM 0-1-2	100 %	97 %
T. Salud O. Juliao INS	Sta. Fé Bogotá Colombia ***	37 IM 0-1-6	100 %	97 %
Estudiantes J. Torres U.C.V	Caracas Venezuela *	36 IM 0-1-2	97 %	64 %
Estudiantes J. Torres U.C.V	Caracas Venezuela *	26 ID 0-1-2	81 %	35 %
Esquistosomiasis adultos				
II F. Carrilho H. Das Clínicas	Sao Paulo Brasil *	14 IM 0-1-2	100 %	93 %
Conviventes F. Carrilho				
H. Das Clínicas	Sao Paulo Brasil *	26 IM 0-1-6	92 %	62 %
Conviventes Japoneses				
F. Carrilho H. Das Clínicas	Sao Paulo Brasil *	21 IM 0-1-6	90 %	58 %
T. Salud Ibarra E. y Borges R. I.N.H.	Barquisimeto Venezuela **	169 IM 0-1-2	86 %	52 %
T. Salud, Luz Victoria Escobar Biolehner	Medellin Colombia ***	14 IM (10 mg) 0-1-2	86 %	64 %

IM: vía intramuscular, ID: vía intradérmica.

Detección y cuantificación de anti-AgsHB \* *Organon Teknika*, \*\* *Wellcozyme*, \*\*\* *Abbott*.

TABLA 3b: Inmunogenicidad de la vacuna Heberbiovac HB: Evaluación a los 2 y 4 años pos-esquema

Grupos de estudio / Autor / Institución	Lugar	No. de individuos inmunizados, vía y esquema (meses)	Seroprotección $\geq 10$ UI/L	Hiperrespuesta $\geq 100$ UI/L
<b>Evaluación a los 2 años pos-esquema</b>				
T. Salud O. Juliao INS	Sta. Fé Bogotá, Colombia ***	24 IM 0-1-2	100 %	71 %
Niños < 10 años O. Jullao INS	Sta. Fé Bogotá, Colombia ***	29 IM 0-1-2	100 %	79 %
Niños < 5 años R. Almeida; A. Glez. Griego.				
Círculo Infantil	Habana, Cuba *	29 IM 0-1-6	94%	77 %
<b>Evaluación a los 4 años pos-esquema</b>				
T. Salud O. Juliao INS	Sta. Fé Bogotá, Colombia ***	18 IM 0-1-6	80 %	40 %
T. Salud O. Juliao INS	Sta. Fé Bogotá, Colombia ***	20 IM 0-1-2	71 %	25 %
Niños < 10 años O. Juliao INS	Sta. Fé Bogotá, Colombia ***	25 IM 0-1-2	81 %	29 %
Niños < 5 años R. Almeida; A. Glez Griego.				
Círculo Infantil	Habana, Cuba *	24 IM 0-1-6	95 %	82 %

IM: vía intramuscular.

Detección y cuantificación de anti-AgsHB \* *Organon Teknika*, \*\* *Wellcozyme*, \*\*\* *Abbott*.

TABLA 4. Inmunogenicidad de la vacuna Heberbiovac HB: en hiporrespondedores a otras vacunas antihepatitis B

Grupos de estudio / Autor / Institución	Lugar	No de individuos inmunizados	Seroprotección $\geq 10$ UI/L		Hiperrespuesta $\geq 100$ UI/L	
			A	D	A	D
T. Salud E. Zumaeta IPSS	Lima, Perú *	25 IM	52 %	100 %	0 %	76 %
T. Salud A. Hoyos H. Universitario	Sta. Fé Bogotá, Colombia *	32 IM	0 %	75 %	0 %	56 %
T. Salud F. Carrilho H. Das Clínicas	Sao Paulo, Brasil *	21 ID	0 %	100 %	0 %	81 %
Hiporrespondedores, C. Jaramillo ISS	Sta. Fé Bogotá, Colombia ***	126 IM	0 %	85 %	0 %	81 %

Efecto *booster*, 1 dosis (20  $\mu$ g) antes (A) y 15 d después (D). IM: vía intramuscular, ID: vía intradérmica.

Detección y cuantificación de anti-AgsHB \* *Organon Teknika*, \*\* *Wellcozyme*, \*\*\* *Abbott*.

## DISCUSIÓN

La alta seguridad de la vacuna justifica su aplicación en una amplia cobertura.

La vacuna Heberbiovac HB tiene alto poder de inmunogenicidad, con latencia

muy corta e intensidad superior a otras vacunas de origen plasmático y recombinante; así como gran durabilidad.

Esta vacuna tiene un efecto *booster* (refuerzo) manifiesto en los que presentan baja respuesta hacia otras vacunas antihepatitis B.

## SUMMARY

Reactogenicity and immunogenicity of the Cuban anti-HBV vaccine called Heberbiovac HB were evaluated in 2 942 adults and 804 children from a number of countries in 3 continents by using 3 doses of this vaccine with different inoculation schedules and routes of administration. Only pain and local induration were found in 15 to 25 % of the vaccinated people. Seroprotection was as follows: 98 % in children and 82 % in adults, with only two doses of vaccination 60 days after the starting of the schedule; 92 % and 100 % respectively 75 days after the completion of the vaccination program; over 96 % in adults after one year when the IM administration was used. After 2 years of finishing the vaccination, seroprotection reached 100 % in children and adults alike with a hyperresponse of 79 % and 71 % respectively. The vaccine Heberbiovac HB shows high immunogenicity with very short latency, intensity higher than other plasmatic and recombinant vaccines and great durability. This vaccine had an booster effect on those individuals showing hyperresponse to other anti-HB vaccines because 15 days after the inoculation, 75 % of vaccinated persons had protective antibodies in their sera.

*Subject headings:* VACCINES, SYNTHETIC/immunology; VACCINES SYNTHETIC/administration and doses; HEPATITIS B VACCINES/immunology; HEPATITIS B VACCINES/administration and doses; IMMUNIZATION SCHEDULE.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pentón Arias E, Muzio V, González Griego M. The hepatitis B virus (HBV) infection and its prevention by a recombinant-DNA viral surface antigen (rec-HBs Ag) vaccine. *Biotechnología Aplicada* 1994;11(1):132-5.
2. Juliao O, González Griego A, Ramírez Albajés V, Rojas MC, Iglesia A. Inmunogenicidad de la vacuna cubana recombinante contra HVB en niños de 1 a 10 años, con esquemas 0-1-2 meses. *Biomédica* 1993;13 (3):161.
3. Juliao O, González Griego A, Ramírez Albajés V, Rojas MC, González Griego M, Camacho T, et al. Immunogenicity of two recombinant anti-HBV vaccines applying two inoculation schedules. *Biotechnol Aplicada* 1993;10 (2):96.

4. Juliao O, González Griego A, Ramírez Albajés V, Rojas MC, Iglesias A. Resultados al primer año de aplicada la vacuna recombinante cubana anti HVB en esquemas 0-1-2 y 0-1-6 meses. *Biomédica* 1993;13 (3-13):164.
5. Juliao O, González Griego A, Ramírez Albajés V, Rojas MC, Boschell J, Hernández LS, et al. Estudio de inmunogenicidad para dos vacunas recombinantes contra hepatitis B comparando dos esquemas. *Biomédica* 1991;11(1, 2, 3 , 4):71.
6. Torres JR, Marquéz ML, González Griego A, Ramírez Albajés V, Martínez N, Lecuona V. Eficacia comparativa en las vías intradérmica e intramuscular en la inmunización activa contra la hepatitis B con una vacuna recombinante. Resultados preliminares. *Gen* 1993; 47(3):145.
7. Hoyos AB, Ramírez Albajés V, González Griego A, Trujillo CC, Juliao O, Prieto P, *et al.* Hepatitis B: Inmunogenicidad de la vacuna recombinante cubana anti HBV en trabajadores de la salud vacunados sin seroprotección. *Biomédica* 1991;11 (1, 2, 3 , 4):61.

Recibido: 29 de noviembre de 1999. Aprobado: 17 de diciembre de 1999.

Dra. *Victoria Ramírez Albajés*. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Apartado Postal 6162. Avenida 31 e/ 158 y 190, reparto Cubanacán, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10600.