

Instituto Peruano de Seguridad Social

## **INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA RECOMBINANTE CUBANA CONTRA LA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE LA SALUD PERUANOS**

*Dr. Eduardo Zumaeta Villena, Dr. Antonio González Griego, Dra. Victoria Ramírez Albajés y Dr. Rolando Figueroa Barrios*

### **RESUMEN**

Se investigó la inmunogenicidad (seroconversión, seroprotección, hiperrespuesta y media geométrica) producida por la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis viral tipo B en Perú, en un estudio multicéntrico nacional, concurrente. Se aplicó el esquema de 0-1-2 meses en 211 trabajadores de la salud, susceptibles, pertenecientes al Instituto Peruano de Seguridad Social. La cuantificación del anti-AgsHB se realizó por el método inmunoenzimático de *Organon Teknika*. Se obtuvo 97 % de seroprotección en sólo 75 d de haber iniciado el esquema, se observó una mayor inmunogenicidad en mujeres menores de 40 años. Se recomienda la aplicación de este esquema como parte del programa de control en la hepatitis viral tipo B por su simetría, corta latencia y grado de protección.

*Descriptor DeCS:* VACUNAS SINTETICAS/inmunología; VACUNAS SINTETICAS/administración & dosificación; VACUNAS CONTRA HEPATITIS B/inmunología; VACUNAS CONTRA HEPATITIS B/administración & dosificación; PERSONAL DE SALUD; PERU.

La hepatitis viral tipo B constituye un problema de salud en el nivel mundial, no sólo por el gran número de reservorios del virus (más de 300 000 000) sino también por la frecuente asociación con el virus Delta y la evolución hacia la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma.<sup>1-5</sup> (*World Health Organization. International Conference on the control of hepatitis B in the developing world. Cameroon Octb, 1991:7-9*). Las tasas de prevalencia para antígeno de superficie en el mundo varían entre 0,1 y 15 % aproximadamente. En el medio pe-

ruano se han realizado trabajos donde se ha demostrado que la prevalencia es de 3,8 %<sup>6</sup> por lo que constituye un problema de consideración.

Las múltiples vías de contaminación con este virus y las formas inadvertidas de transmisión hacen difícil el control de la hepatitis viral tipo B; de allí que la forma efectiva para prevenir este tipo de hepatitis y su asociación con el Delta y el hepatocarcinoma sea la vacunación.<sup>7,8</sup>

Es reconocido que los trabajadores de la salud, en especial los que tienen contac-

to con los enfermos y la sangre de pacientes, constituyen un grupo de alto riesgo y las tasas de infección son siempre mayores que en la población general. Es por eso que en este trabajo se ha elegido este grupo para proceder a su vacunación.

Desde el año 1971 se inició la elaboración de una vacuna contra la hepatitis B, que sólo pudo ser efectiva a comienzos de 1980, cuando se logró prepararla del antígeno de superficie (AgsHB) extraído del suero de portadores crónicos (Heptavax B). Después, desde 1984, se ha utilizado la vacuna, contra el VHB producida en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* mediante la técnica del ADN recombinante. Ambas vacunas además de ser eficaces y seguras han demostrado gran capacidad inmunogénica.

La vacuna cubana obtenida por vía de ingeniería genética ha demostrado una alta inmunogenicidad en todos los trabajos realizados en países de América y Europa, con esquemas cortos de aplicación (60 d) y con niveles de seroprotección mayores que 70 % pos- segunda dosis y mayores que 95 % pos-tercera dosis; muy superiores a los reportados con otros preparados vacunales.<sup>9-11</sup>

El objetivo de este trabajo consistió en analizar la inmunogenicidad de esta vacuna en una población adulta de alto riesgo en Perú.

## MÉTODOS

Se les informó previamente sobre las características de la investigación a 346 trabajadores de la salud (médicos, enfermeras y técnicos) pertenecientes a unidades de alto riesgo al virus de la hepatitis B de los 4 hospitales nacionales del Instituto Peruano de Seguridad Social: Edgardo Rebagliati M, Guillermo Almenara I, en

Lima, Almanzor Aguinaga A de Chiclayo y el Hospital Nacional del Sur Arequipa; ellos se inscribieron voluntariamente para participar en el estudio.

Las muestras fueron tomadas por punción venosa y los sueros obtenidos fueron transvasados en viales adecuados para su almacenamiento en congelación a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta la fecha de su procesamiento. Se les realizó pruebas de serología para los marcadores de hepatitis B (AgsHB, anti-AgsHB y anti-AgcHB) por el método inmunoenzimático de *Organon Teknika* con el objetivo de seleccionar los susceptibles, que fueron 292 (84 %). De ellos culminaron la investigación 211 (72 %).

El estudio se realizó a doble ciegas, de forma concurrente en el período correspondiente a febrero-mayo de 1993 en todos los centros participantes. Se realizó la cuantificación de anti-AgsHB en UI/L 30 d después de la segunda dosis y 15 d después de la tercera dosis. Se utilizó la vacuna cubana anti-VHB, ADN recombinante derivada de levadura, producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana en dosis de 1 mL ( $20\ \mu\text{g}$ ), con la utilización de la vía intramuscular en la región del músculo deltoides, el esquema empleado fue de 0-1-2 meses.

La inmunogenicidad fue categorizada en la forma siguiente: *seroconversión*: cualquier valor de anti-AgsHB mayor que cero; *seroprotección*: mayor que 9 e *hiperrespuesta* mayor que 99 UI/L. Se calculó la media geométrica en general y se consideraron el sexo y la edad.

Se compararon las distintas categorías de respuesta mediante chi cuadrado, y se consideraron significativas las diferencias para  $p < 0,05$ .

Los participantes se distribuyeron en grupos por sexo y de acuerdo con la edad en menores y mayores de 40 años. El estudio quedó conformado como se muestra en la tabla 1.

TABLA 1. Vacuna cubana anti-hepatitis B. Distribución de personas por sexo y edad

Sexo/Edad	Segunda dosis			Tercera dosis		
	< de 40 años	> de 40 años	Total	< de 40 años	> de 40 años	Total
Mujeres	101	32	133	101	31	132
Hombres	29	54	83	27	52	79
Número	130	86	216	128	83	211

La segunda dosis la recibieron 216 personas, de las cuales eran 61,6 % mujeres y 38,4 % hombres; de las mujeres, 47 % tenía menos de 40 años y 15 % más de 40; en el grupo masculino 13 % tenía menos de 40 años y 25 % tenía más de 40 años.

La tercera dosis la recibió un total de 211 personas, 62,5 % mujeres y 37,5 % hombres; de las mujeres, 48 % tenía menos de 40 años y 15 % más de 40 años; en el grupo masculino 13 % con menos de 40 años y 25 % con más de 40 años.

## RESULTADOS

### INMUNOGENICIDAD

En la *segunda dosis* se logró una seroconversión de 83 % es decir 179 de los 216 vacunados tuvieron respuesta a la vacuna, 72 % obtuvo seroprotección y 3 % tuvo una respuesta mayor que 100 UI/L.

En la *tercera dosis* la seroconversión alcanzó 98 %, la seroprotección llegó a 97 % y 61 % logró hiperrespuesta (tabla 2).

TABLA 2. Inmunogenicidad por categoría. Segunda y tercera dosis de vacuna anti-VHB

Categorías	Segunda dosis	%	Tercera dosis	%
Seroconversión	179	83	207	98
Seroprotección	156	72	205	97
Hiperrespuesta	7	3	132	61
Número de vacunados	216		211	
Media geométrica (UI/L)	32		201	

La media geométrica para la segunda dosis fue de 32 UI/L, subió a 201 UI/L en la tercera dosis.

### INMUNOGENICIDAD POR SEXO Y EDAD

Posterior a la segunda dosis de la vacuna en el grupo de mujeres menores de 40 años, 87 % había respondido a la vacuna, 83 % estaba con seroprotección y 3 % tenía hiperrespuesta. En el grupo de mayores de 40 años, 84 % había respondido a la vacuna, 75 % estaba con seroprotección y 3 % tenía hiperrespuesta.

En el grupo de hombres menores de 40 años, 90 % logró seroconversión, 72 % estaba con seroprotección y 3 % tenía hiperrespuesta. En los mayores de 40 años, 76 % respondió a la vacuna, 61 % estaba con seroprotección y 2 % tenía hiperrespuesta.

En conclusión, al comparar, las mujeres menores de 40 años tenían mejor respuesta a la vacuna posterior a la segunda dosis, con valores estadísticamente significativos (chi cuadrado con diferencia de  $p < 0,05$ ) (tablas 3 y 4).

La media geométrica después de la segunda dosis fue de 34 y 29 para las mujeres menores y mayores de 40 años, respectivamente; y de 30 y 24 para los varones de los mismos grupos de edad al compararlos.

La evaluación luego de la tercera dosis en el grupo de las mujeres menores de 40 años fue 100 % de seroconversión y seroprotección, 74 % de hiperrespuesta; de igual forma las mujeres mayores de 40 años alcanzaron 100 % de seroconversión y seroprotección con 48 % de hiperrespuesta.

TABLA 3. *Inmunogenicidad por sexo y edad. Posterior a la segunda vacuna anti-VHB*

Categorías	Mujeres < 40 años	Mujeres > 40 años	Hombres < 40 años	Hombres > 40 años
Seroconversión	88	27	26	41
Seroprotección	83	24	21	33
Hiperrespuesta	3	1	1	1
Número de vacunados	101	32	29	54
Media geométrica (UI/L)	34	29	30	24

TABLA 4. *Inmunogenicidad por sexo y edad. Porcentajes pos-segunda vacuna*

Categorías	Mujeres < 40 años	Mujeres > 40 años	Hombres < 40 años	Hombres > 40 años
Seroconversión	87	84	90	76
Seroprotección	83	75	72	61
Hiperrespuesta	3	3	3	2

TABLA 5. *Inmunogenicidad por sexo y edad. Posterior a la tercera vacuna anti-VHB*

Categorías	Mujeres < 40 años	Mujeres > 40 años	Hombres < 40 años	Hombres > 40 años
Seroconversión	101	31	27	49
Seroprotección*	101	31	27	49
Hiperrespuesta**	74	15	15	28
Número de vacunados	101	31	27	53
Media geométrica (UI/L)	268	173	124	141

\*  $\chi^2 = 12$   $p < 0,05$  \*\*  $\chi^2 = 21$   $p < 0,05$

TABLA 6. *Inmunogenicidad por sexo y edad. Porcentajes pos-tercera vacuna anti-VHB*

Categorías	Mujeres < 40 años	Mujeres > 40 años	Hombres < 40 años	Hombres > 40 años
Seroconversión	100	100	100	92
Seroprotección	100	100	100	89
Hiperrespuesta	74	48	55	53

En el grupo de varones menores de 40 años se alcanzó 100 % de seroconversión y de seroprotección, con 55 % de hiperrespuesta; en los varones mayores de 40 años los resultados fueron menores, 92 % de seroconversión, 89 % de seroprotección y 53 % de hiperrespuesta. Con esta tercera vacuna la seroprotección e hiperrespuesta alcanzaron valores estadísticamente significativos.

La media geométrica luego de la tercera dosis de vacuna fue de 268 y 173 UI/L para las mujeres menores y mayores de 40 años respectivamente, para los varones las cifras alcanzaron valores de 124 y 141 UI/L, para los menores y mayores de 40 años respectivamente (tablas 5 y 6).

En conclusión, en las personas menores de 40 años varones o mujeres, la

seroprotección alcanzó 100 %, en los mayores de 40 años la respuesta de los varones es menor que la de las mujeres.

#### REACCIONES A LA VACUNA

No se observó gran reacción a la vacuna; dolor, rubor y aumento de temperatura en el sitio de la inyección fueron los síntomas más frecuentes, y se presentaron en general luego de la primera vacuna y más raramente, posterior a la segunda y tercera dosis.

#### DISCUSIÓN

La seroprotección (10 o más UI/L) constituye la categoría principal de evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B. El sexo y la edad constituyen variables independientes que influyen en la respuesta a la vacuna en vacunados contra la hepatitis. La respuesta a la vacuna declina conforme avanza la edad, esto es reflejado en el porcentaje de seroconversión y la media geométrica de los títulos de anti-AgsHB. Los neonatos y los niños responden en general muy bien a la vacuna; en contraste los pacientes de mayor edad tienden a tener una respuesta inmune disminuida. Existen algunos individuos que pueden ser genéticamente incapaces para responder a la vacunación.

El peso corporal también tiene influencia en la respuesta, esto explicaría por qué las mujeres jóvenes, que en general tienen menos peso que el hombre, siempre poseen una mejor respuesta a la vacunación.

El sitio de vacunación también afecta la respuesta inmune, la inyección intramuscular en la región deltoidea es seguida de una buena respuesta de anticuerpos, como es reflejada en el alto

porcentaje de seroconversión (90 %) y la media geométrica de niveles anti-AgsHB en comparación a 60 y 80 % de seroconversión y baja respuesta de la media geométrica en las personas que reciben inyecciones en el glúteo.

Por último, la respuesta a las vacunas puede estar influenciada por las condiciones de almacenaje; deben estar guardadas en el refrigerador entre 4 a 8 °C, aunque mantenerla a la temperatura ambiente a 37 °C por 7 d no parece afectarla. Sin embargo, el congelarla disminuye la respuesta inmune.

Atendiendo a las características de esta investigación, es decir trabajadores de la salud, estadio multicéntrico, concurrente y nacional, se considera que la eficiencia del muestreo fue adecuada; a esto contribuyó el hecho de que el esquema utilizado fue corto y simétrico.

La seroprotección obtenida, como se señala en la tabla 2 fue de 72 % pos-segunda dosis y 97 % pos-tercera dosis, cifras éstas que son prácticamente iguales a las obtenidas con esta vacuna en otros trabajos realizados en América y Europa, lo que es un fuerte argumento de la solidez de este preparado vacunal y de la capacidad de respuesta en el medio cubano.

En la distribución por sexo y edad, ya a partir de la segunda dosis se observa un mayor grado de seroprotección en mujeres menores de 40 años (83 %) con respecto a hombres mayores de 40 años ( $p < 0,05$ , tabla 4).

La mayor inmunogenicidad de ese grupo se manifestó después de la tercera dosis, no sólo en seroprotección sino también en hiperrespuesta y con una media geométrica que duplica la obtenida en hombres de cualquier edad (tabla 5).

Estos resultados corroboran lo referido en la literatura y constituyen un buen índice para la aplicación de esta vacuna en

edades tempranas de la vida, no sólo para evitar la transmisión horizontal, sino para prevenir la transmisión vertical de madre a hijo, tal como se ha señalado en los comités de expertos que han propuesto que la vacuna contra la hepatitis B forme parte del Programa Ampliado de Inmunización (PAI).

Se concluye que el esquema de vacunación con 20 µg de la vacuna cubana antihepatitis B en sólo 75 d produjo 97 % de seroprotección en población adulta de alto riesgo, perteneciente a trabajadores de los Hospitales Nacionales del Seguro Social del Perú.

Se recomienda la aplicación de este esquema como parte del programa de control de la hepatitis viral tipo B, por su simetría, su corto período de latencia y su alto grado de protección.

En mujeres menores de 40 años existe un mayor porcentaje de seroprotección pos-

segunda y pos-tercera dosis, así como de hiperrespuesta pos-tercera dosis. La población vacunada no presentó reacciones adversas importantes.

#### AGRADECIMIENTOS

*Los autores agradecen la entusiasta participación de la Dirección del Instituto Peruano de Seguridad Social y de los trabajadores de la salud de los Hospitales Nacionales Edgardo Rebagliati M, Guillermo Almenara I, en Lima, Almanzor Aguinaga de Chiclayo y el Hospital Nacional del Sur Arequipa. También la colaboración de las doctoras Graciela Ávila, Sara Palomino, Juana Antigoni y de la señorita enfermera Carola Ángeles del Hospital E. Rebagliati, del doctor Jorge Ferrandiz del Hospital Almenara, de los doctores Víctor Soto y Manuel Arrasco y de la señora enfermera Elisa Ramírez en Chiclayo y de los doctores Julio Sueca, Manuel Málaga y las señoritas enfermeras Mariluz Gutiérrez y Miriam Delgado en Arequipa. Se agradece al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba la donación de vacunas y reactivos para la realización de este estudio.*

#### SUMMARY

We researched into the immunogenicity (seroconversion, hyperresponse and geometric mean) caused by the Cuban recombinant anti-B viral hepatitis in Perú in a national concurrent multicenter study. The 0, 1 and 2 month immunization schedule was used in 211 sensitive health workers who worked for the Peruvian Institute of Social Security. The quantification of anti-HbsAg was made by the immunoenzymatic method *Organon Teknika*. 97% seroprotection was reached just in 75 days after the vaccination schedule started; higher immunogenicity was observed in under 40 years-old women. We recommended the implementation of this schedule as part of the control program of B hepatitis because of its simetry, short latency and level of protection.

*Subject headings:* VACCINES,SYNTHETIC/immunology; VACCINES SYNTHETIC/administration and dosage; HEPATITIS B VACCINES/administration and dosage; HEALTH PERSONNEL; PERU.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rizzeto M, Cenese M. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;75(4):18-99.
2. Torres JR, Mandolfi A. Protected outbreak of severe delta hepatitis: experience in an isolated Amerindian population of the upper Orinoco. *Rev Infec Dis* 1991;13:52.
3. Zeldis JB, Crumpacker CS. Hepatitis. En: Remington JS. *Infections diseases of the fetus and newborn infant*. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990:574.
4. Cheng Po Hu, Il Chun W. Identification of a human hepatocellular carcinoma-associated antigen by a monoclonal antibody. En: Zuckerman AJ. *Viral Hepatitis and Liver diseases*. New York: Alan R Lissine, 1988:780.

5. Fonseca JCF, Simonetti SRR, Schatzmayer HB, Castejon MJ, Cesarlo ALO, Simonetti JP. Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas state, Brasil. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1988;82:469-71.
6. Vildosola H, Farfán G, Colán E, Delgad G, Mendoza L, Pineda R, et al. Prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en población general de costa, sierra y selva del Perú. Reporte preliminar. *Rev Gastroenterol Perú* 1990;10:96-100.
7. Mahoney FJ. Effect of a hepatitis B vaccination Program on the Prevalence of hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1993;167:203-7.
8. Comité on Infectious Diseases. Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics* 1992; 89(4):795-9.
9. 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 HVB en trabajadores de la Salud vacunados sin seroprotección. *Bioméd* 1991;11(1,2,3,4): 61-4.
10. González OJA, Ramírez V, Rojas MC, Boschel J, Hernández LS, Camacho TE. Estudio de inmunogenicidad para dos vacunas recombinantes contra hepatitis B comparando dos esquemas. *Bioméd* 1991;11 (1,2,3,4):71-83.
11. González OJA, Ramírez V, Rojas C, Iglesias A. Inmunogenicidad de la vacuna cubana recombinante contra HVB en niños de 1 a 10 años, con esquema 0,1,2 meses. *Bioméd* 1993;13 (3):161-3.

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

Dr. *Eduardo Zumaeta Villena*. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, Prolongación Cuzco 1075, Lima 32-Perú.