

COMUNICACIÓN BREVE

CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA

Estudio comparativo entre diferentes esquemas de administración de 2 dosis con la vacuna cubana antihepatitis B

Dra. Martha de J. González-Griego,¹ Dra. Zurina Cinza,² Dr. Abraham Ortega,² Dra. María M. Gali,³ Enf. María E. Santoyo,⁴ Ing. Gerardo García⁵ y Lic. Aurora Delahanty⁶

RESUMEN

Se realizó un estudio clínico controlado, correspondiente a la fase II, en una población de adultos sanos del sexo masculino con edades comprendidas entre 18 y 23 años; donde se evaluó la inmunogenicidad de 5 esquemas de administración de la vacuna antihepatitis-B (Heberbiovac-HB). Se estudiaron 5 grupos: I (grupo control 0, 1 y 6 meses), II (0 y 2 meses), III (0 y 4 meses) IV (0 y 6 meses) y V (0 y 8 meses). Los resultados no mostraron diferencias significativas en cuanto a porcentaje de seroprotección de ninguno de los grupos de 2 dosis respecto al control de 3 dosis. Concluimos que entre la primera y la segunda dosis puede transcurrir un tiempo desde 2 hasta 6 meses sin necesidad de reiniciar el esquema. Este aporte servirá de base a un estudio poblacional que determine cuál es el mejor esquema de administración a aplicar.

Descriptores DeCS: VACUNAS CONTRA HEPATITIS B/administración & dosificación; ESQUEMA DE INMUNIZACION; ENSAYOS CLINICOS CONTROLADOS; CUBA.

La estrategia de la OMS, para el control de la infección por el virus de la hepatitis B y sus secuelas, está basada en la vacunación masiva de niños, respaldada por su Programa Ampliado de Inmunización.^{1,2} El obstáculo primario para lograr este objetivo, continúa siendo el alto costo de la vacuna³ y más aún todo el aseguramiento necesario para la realización de campañas de vacunación con una cobertura aceptable. Es por ello que se impone la necesidad de optimizar las vacunas, no sólo en su producción para disminuir el costo, sino

realizando estudios de reducción de dosis,^{1,4,5} los cuales por lo general consisten en la inoculación de menor cantidad de antígeno por vía intradérmica. También son estudiadas otras variantes de esquemas con menor número de inoculaciones,⁶ ya que reducirían enormemente el gasto que implica la aplicación de la vacuna.

La vacuna recombinante cubana antihepatitis B (Heberbiovac-HB), se encuentra registrada en Cuba desde 1990, y se han distribuido 40 000 000 de dosis en más de 15 países con excelentes resultados de seroprotección y

¹ Especialista de II Grado en Inmunología. Investigadora Auxiliar. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).

² Residente de 2do. año en Bioquímica. CIGB.

³ Especialista en Medicina General Integral. Consultorio No. 58, Policlínico "28 de Enero", municipio Playa.

⁴ Enfermera. Consultorio No. 58, Policlínico "28 de Enero", municipio Playa.

⁵ Ingeniero Nuclear. CIGB.

⁶ Licenciada en Bioquímica. Aspirante a Investigadora. Centro de Inmunoensayo.

mínima reactogenicidad.⁷ En estudios clínicos controlados se ha evidenciado la elevada inmunogenicidad de esta vacuna, incluidos grupos de baja respuesta como son los ancianos⁸ e inmunodeficientes. (González Griego M, Rivero J, Vega I, Izquierdo M, Valdivia I, Pentón E. Response to anti-hepatitis B recombinant vaccine in a hepatitis B+D virus coinfection outbreak and in immunodeficient or hyperexposed groups. VI International Symposium on Viral Hepatitis, Short reports, Madrid, February 3-5, 1994). Por otra parte, se ha observado un alto porcentaje de seroprotección en los ensayos clínicos realizados a partir de la segunda dosis administrada.

En el presente trabajo evaluamos la inmunogenicidad de la vacuna Heberbiovac-HB para 4 esquemas diferentes de 2 dosis, comparándolos con el esquema de 3 dosis establecido.

Se realizó un estudio clínico controlado, para esto se reclutaron 215 voluntarios adultos sanos, del sexo masculino, con edades comprendidas entre 18 y 23 años; pertenecientes al Instituto Técnico "José Martí". El consentimiento informado se obtuvo luego de explicar las características del estudio, sus riesgos y beneficios. Todos los individuos fueron previamente pesquizados por técnicas de UMELISA (Centro de Inmunoensayo, La Habana, Cuba), para HBsAg y anti-HBs, donde también se evaluaron las muestras extraídas al mes de la última dosis. Sólo fueron inmunizados los individuos con marcadores negativos para el virus de la hepatitis B. La vacuna empleada fue la vacuna recombinante Heberbiovac-HB a dosis de 20 mg. Se evaluó la inmunogenicidad en 5 grupos de voluntarios, y se utilizaron diferentes esquemas de inmunización: I (grupo control, 0, 1 y 6 meses), II (0 y 2 meses), III (0 y 4 meses), IV (0 y 6 meses) y V (0 y 8 meses).

Los valores de media geométrica del título de anticuerpos se expresaron en unidades internacionales por litro (UI/L); la seroprotección (títulos mayores que 10 UI/L) se expresó en porcentaje, así como la

hiperrespuesta (títulos superiores a 100 UI/L).

Los resultados obtenidos se procesaron estadísticamente por la prueba t de Student y mediante tablas de contingencia.

Como puede observarse en la tabla, entre cada una de las variantes de 2 dosis y el control no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en cuanto a seroprotección. Se consideraron particularmente buenos los de los esquemas 0 y 2, 0 y 4, y 0 y 6, con más de 90 % de seroprotección, lo cual es aceptable para la vacuna. En relación con los títulos de anticuerpos, sí se encontraron diferencias significativas entre los esquemas 0 y 2, 0 y 4, y 0 y 8, respecto al control de 3 dosis ($p < 0,01$), lo que no se evidenció para el esquema 0 y 6, que no presentó diferencias significativas con el grupo control.

El esquema de mayor porcentaje de hiperrespuesta fue el correspondiente al grupo control (0, 1 y 6), seguido por el esquema 0 y 6, sin diferencias significativas entre ellos.

Según los resultados del estudio, que no deberán considerarse como concluyentes hasta su confirmación con nuevas investigaciones que están en ejecución, los resultados con los esquemas 0 y 2, 0 y 4, y 0 y 6 se consideran aceptables (más de 90 % de seroprotección). Teniendo en cuenta la media geométrica de títulos de anticuerpos es significativamente mayor en el grupo control que en los esquemas 0 y 2, y 0 y 4, no así el grupo 0 y 6. Teniendo en cuenta estos resultados y los obtenidos por otros autores (Díaz M. Comunicación personal) se ha valorado la realización de un estudio amplio en la población, con grupos étnicos diferentes, donde la reproducción de estos resultados confirme la posibilidad de utilizar 2 dosis y seleccionar el esquema a utilizar, en condiciones de población abierta.

Podemos concluir, que la vacuna desarrolló seroprotección desde la segunda dosis, cuando se administra con un intervalo de 2 hasta 6 meses (no debe excederse de este tiempo pues los resultados con 8 meses no llegan a 90 % de seroprotección). Este resultado constituye una

TABLA. Resumen de los parámetros analizados un mes después de la última dosis de vacuna administrada

Esquema	Seroprotección (%)	Media geométrica (UI/L)	Hiperrespuesta (%)
I (0-1-6) n = 32	93,75	320,22	71,87
II (0-2) n = 83	91,57 $p > 0,05$	87,29 $p < 0,01$	51,80 $p > 0,05$
III (0-4) n = 10	100,00 $p > 0,05$	104,74 $p < 0,01$	50,00 $p > 0,05$
IV (0-6) n = 39	97,64 $p > 0,05$	258,54 $p > 0,05$	66,66 $p > 0,05$
V (0-8) n = 51	84,32 $p > 0,05$	119,38 $p < 0,01$	54,90 $p > 0,05$

Fuente: Subdirección de Control de la calidad, CIGB.

contribución importante para eventualidades como la demora en la administración de la segunda dosis, en que normalmente se indica reiniciar el esquema de vacunación quedando demostrado que no es necesario.

AGRADECIMIENTOS

Queremos reconocer la colaboración de los voluntarios y trabajadores del puesto médico del Instituto Técnico "José Martí".

SUMMARY

A controlled clinical trial, corresponding to stage 2, was conducted in a population of sound adult males aged 18-23 to evaluate the immunogenicity of 5 schedules of Cuban vaccine against hepatitis B (Cheberbiovac-HB). 5 groups were studied: I (control group 0, 1 and 6 months), II (0 and 2 months), III (0 and 4 months), IV (0 and 6 months), and V (0 and 8 months). The results showed no significant differences as regards the percentage of seroprotection of any of the groups of 2 doses compared with the control of 3 doses. It is concluded that between the first and the second dose there may be a period of time from 2 to 6 months with no need to reinstate the schedule. This information will serve as a basis for a population based study to determine which schedule is the best to be used.

Subject headings: HEPATITIS B VACCINES/administration & dosage; IMMUNIZATION SCHEDULE; CONTROLLED CLINICAL TRIALS; CUBA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canho R. del, Grosheide PM, Voogd-Schotanus M, Huisman WM, Heijtkink RA, Schalm SW. Immunogenicity of two different dosages (10 and 5 mg) of recombinant DNA hepatitis B vaccine in healthy neonates. *Vaccine*, 1994;12(14): 1323-7.
2. Hepatitis B vaccine-making global progress. *World Health Organization Reports* 1996;21.
3. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to Prevent Viral Hepatitis. *N Engl J Med*, 1997;336(3):196-204.
4. Ramon JM, Bou R, Oromo J. Low-dose intramuscular revaccination against hepatitis B. *Vaccine* 1996; 14(17/18):1647-50.
5. Bassily S, Kotkat A, Gray G, Hiams KC, Brown FM, Imam IZ, et al. Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of hepatitis B vaccine in neonates. *Am J Trop Med Hig* 1995;53(4):419-22.
6. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996;14(11):1019-27.
7. Pentón E, Zuzio V, González Griego M. The Hepatitis B virus (HBV) infection and its prevention by a recombinant-DNA viral surface antigen (rec HBsAG) vaccine. *Biología Aplicada* 1994;11(1):1-11.
8. Pedroso P, Díaz M, Rodríguez L. Respuesta inmune de la vacuna Herbiovac HB en personas mayores de 65 años. *Avances de Biotecnología Moderna* 1997;v.4:V43.

Recibido: 11 de junio de 1998. Aprobado: 21 de agosto de 1998.
Dra. *María de J. González-Griego*. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ave 31 entre 158 y 190, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana. Habana 6, Cuba.