

## ESTUDIO DE INMUNOGENICIDAD PARA DOS VACUNAS RECOMBINANTES CONTRA HEPATITIS B COMPARANDO DOS ESQUEMAS

O. JULIAO (1), A. GONZALEZ (2), V. RAMIREZ (3), M.C. ROJAS (4), J. BOSCHELL (4), L.S. HERNANDEZ (4), T.E. CAMACHO (4), M. MARTINEZ (5), C. SAAD (5), F. de la HOZ (5), M. GONZALEZ (3), J. AVENDAÑO (6), A. SILVA (6), J. PABON (6), A. GIRALDO (7), A. HOYOS (8), M. NOGUERA (9), A. IGLESIAS (10)

Este estudio compara la inmunogenicidad (seroconversión, seroprotección e Hiperrespuesta), producida por dos vacunas recombinantes contra la hepatitis B (Engerix-B de Bélgica y Cubana), en dos esquemas (012 y 016 meses), empleando los métodos de cuantificación para Anti-HBsAg (Abbott y Organón), los cuales fueron también comparados. En el estudio participaron 257 voluntarios, divididos al azar en 4 grupos (dos vacunas, dos esquemas).

Resultados: los dos métodos de Abbott y Organon, no presentan diferencias estadísticas significativas. La vacuna cubana muestra una mayor respuesta inmunogénica para dos dosis de vacuna y para el esquema 012. No hay diferencia entre los esquemas 012 y 016 y en el esquema 016 no se ven diferencias estadísticamente significativas con la vacuna Engerix-B. En esta última el esquema 016 muestra mejores resultados que el 012.

### INTRODUCCION

En los últimos años, los estudios epidemiológicos, han demostrado la importancia de la relación entre la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) y la presencia de hepatitis crónica y carcinoma hepatocelular; al mismo tiempo se viene evaluando la eficacia de la protección a la infección de hepatitis B y hepatitis delta (HDV), con los programas de vacunación contra hepatitis B en los grupos de riesgo (1,2).

Las tasas de prevalencia para antígeno de superficie (HBsAg) en el mundo varían entre 0.1% y 15% aproximadamente siendo para Colombia de 4.7% según datos obtenidos en el Estudio Nacional de Salud 1977-80 (3).

En grupos de mayor riesgo como son homosexuales, drogadictos son muy altas las tasas; en personal asistencial de salud que tiene contacto con enfermos y sangre de pacientes, las tasas son siempre mayores que las de la población general y dentro de este

( 1) Jefe de Protocolo. Asesor de Epidemiología, Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá. Colombia.

( 2) Instituto Superior de Ciencias Médicas. La Habana. Cuba.

( 3) Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana. Cuba.

( 4) Grupo de Virología Instituto Nacional de Salud Santa Fe de Bogotá Colombia.

( 5) Grupo de Epidemiología Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá. Colombia.

( 6) Programa Ampliado de Inmunizaciones Ministerio de Salud. Colombia.

( 7) Jefe División Laboratorio. Instituto Nacional de Salud Santafé de Bogotá. Colombia.

( 8) Hospital Infantil Lorencita Villegas de Santos. Santafé de Bogotá. Colombia.

( 9) Laboratorios Bielehner. Santafé de Bogotá. Colombia.

(10) Director Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá. Colombia.

personal, las tasas más altas corresponden a quienes trabajan en unidades de diálisis, servicios de urgencias, cirujanos, patólogos, odontólogos y personal de laboratorio.

Teniendo en cuenta estas consideraciones y además la existencia de focos de hepatitis D (HDV) en diferentes áreas geográficas del país, se está efectuando un estudio triple ciego con dos vacunas y dos esquemas de vacunación 012 y 016 meses; con el objeto de conocer los niveles de seroconversión y seroprotección en un grupo de 257 voluntarios, empleados del Instituto Nacional de Salud y Ministerio de Salud nivel central (4).

## MATERIALES Y METODOS

Informados previamente sobre los parámetros de la investigación, funcionarios del Instituto Nacional de Salud y del Ministerio de Salud nivel central, que se inscribieron voluntariamente para participar en el estudio, cuyo objetivo principal es analizar la inmunogenicidad de dos vacunas recombinantes contra la hepatitis B aplicadas en dos esquemas 012 y 016 meses. En el esquema (012) se aplicó un placebo en la cuarta inyección (6 meses) y en el esquema (016), el placebo se utilizó en la tercera inyección (2 mes).

Se inscribieron 334 voluntarios, a los cuales se les practicó estudio serológico para los siguientes marcadores HBsAg, AntiHBs y AntiHBc, por el método inmunoenzimático (Abbot); resultando positivos a algún tipo de marcador 43 (13.0%). Siendo positivos para HBsAg 6 de ellos (1.8%). (Tabla 2). Por otras razones de exclusión, salieron del estudio 34 personas más, quedando la muestra conformada por 257 voluntarios. (Tabla 1).

Antes de hacer la distribución al azar de las personas en los cuatro grupos (dos vacunas por dos esquemas), se homogenizó el grupo por orden ascendente de edad y por sexos.

Los cuatro grupos quedaron conformados al azar en la siguiente forma:

Grupo 1 vacuna Belga 3 dosis, placebo 1 dosis (2 mes) esquema (016) meses.

**TABLA 1**  
POBLACION Y COBERTURAS

VOLUNTARIOS INSCRITOS	334
EXCLUIDOS	
POSITIVOS PARA ALGUN TIPO DE MARCADOR (HBsAg, ANTI-HBs y ANTI-HBc)	43
RAZONES MEDICAS	34
INICIARON VACUNACION	257
RECIBIERON 2a DOSIS	248
COBERTURA 2a DOSIS	97%
TERMINARON VACUNACION	226
COBERTURA ESQUEMAS COMPLETOS	88%

**TABLA 2**

PREVALENCIA DE MARCADORES HBV  
GRUPO DE VOLUNTARIOS INSCRITOS  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD  
MINISTERIO DE SALUD

VOLUNTARIOS INSCRITOS	334
POSITIVOS PARA MARCADORES HBV	43
HBsAg	6 (1.8%)
PREVALENCIA	13%

Grupo 2 vacuna Belga 3 dosis, placebo 1 dosis (6 mes) esquema (012) meses.

Grupo 3 vacuna Cubana 3 dosis, placebo 1 dosis (2 mes) esquema (016) meses.

Grupo 4 vacuna Cubana 3 dosis, placebo 1 dosis (6 mes) esquema (012) meses.

El estudio se realizó en triple ciego, ya que la persona que aplicaba las vacunas no sabía cual administraba; el que recibía la vacuna tampoco conocía cual era; las personas encargadas de practicar la prueba analítica, la cuál se realizó en paralelo por dos métodos inmunoenzimáticos cuantitativos (Abbott y Organon), tampoco conocían el tipo de vacuna administrada, ni el esquema empleado. Tanto el tipo de vacuna, como el esquema, fueron distribuidos al azar y conocidos sólo por el jefe del protocolo.

Las variables a estudiar fueron las siguientes:  
Variable dependiente: Inmunogenicidad, categorizada en (seroconversión, seroprotección, e hiperres-

puesta); medida en unidades internacionales por litro, por los métodos inmunoenzimáticos de Abbott y Organon, los cuales son también comparados en este estudio.

Seroconversión: cualquier valor diferente a 0 U.I./L.

Seroprotección: valores a partir de 10 U.I./L.

Hiperrespuesta: valores mayores a 100 U.I./L.

Variables independientes:

Vacunas aplicadas:

Vacuna Belga Engerix-B DNA recombinante contra la hepatitis B que contiene el antígeno de superficie purificado del virus.

20 microgramos/ml dosis 1 ml vía i.m.

Vacuna Cubana DNA recombinante contra la hepatitis B que contiene el antígeno de superficie purificado del virus. Producida por el centro de ingeniería genética y biotecnología de La Habana Cuba. 20 microgramos/ml dosis 1 ml vía i.m.

Esquemas de vacunación:

Esquema 012 meses.

Esquema 016 meses.

Otras variables independientes como sexo, edad, peso, talla, índice peso/talla y superficie corporal serán analizadas posteriormente.

## RESULTADOS

La evaluación y análisis se hacen a los 30 días de aplicada la segunda dosis y a los 15 días de aplicada la tercera dosis del esquema 016.

Los resultados correspondientes a la segunda dosis se presentan en la (Tabla 3 y Gráficas 1,2,3 y 4).

Al comparar los resultados obtenidos, después de la aplicación de la segunda dosis por los métodos analíticos de Abbott y Organon se comprueba que estos son muy similares en sus valores y no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Al analizar la inmunogenicidad después de la segunda dosis con las dos vacunas, se ven las diferencias estadísticamente significativas en los dos métodos independientemente, mostrando una consistencia en la mayor respuesta de la vacuna Cubana, para seroconversión, seroprotección e hiperrespuesta.  $p < .001$  (tabla 3 Gráfica 3 y 4).

En el esquema 012 encontramos que al comparar la inmunogenicidad de las vacunas por los dos métodos cuantitativos, se siguen presentando valores muy similares, lo cual demuestra la comparabilidad de los métodos. Al comparar las dos vacunas con cada método por separado vemos las diferencias estadísticamente significativas en la inmunogenicidad de la vacuna cubana para este esquema. (Tabla 4 y Gráficas 5,6,7 y 8).

En el esquema 016, vemos nuevamente que los dos métodos cuantitativos son comparables. En cuanto a la inmunogenicidad producida por las dos vacunas, al compararse por los dos métodos independientemente, no muestran ninguna diferencia estadística significativa. (Tabla 5 y Gráficas 9,10,11 y 12).

Al hacer la comparación de la inmunogenicidad obtenida por las dos vacunas con los esquemas 012 y 016, vemos que con la vacuna Belga se presenta una diferencia estadística significativa en favor del esquema 016 sobre el 012, en cambio la vacuna Cubana, no muestra ninguna diferencia y la inmunogenicidad es muy similar en los dos esquemas (Tablas 4 y 5 Gráficas 13 14 15 y 16).

**TABLA N° 3**

**INMUNOGENICIDAD CON 2 DOSIS DE LAS VACUNAS RECOMBINANTES BELGA Y CUBANA CONTRA HBV**

**METODOS CUANTITATIVOS**

	SEROCONVERSION		SEROPROTECCION		HIPERRESPUESTA	
	ABBOTT	ORGANON	ABBOTT	ORGANON	ABBOTT	ORGANON
CUBANA	111/128 87%	105/128 82%	105/128 82%	97/128 75%	48/128 38%	50/128 39%
BELGA	84/120 70%	77/120 64%	73/120 61%	66/120 55%	13/120 11%	15/120 13%

(\*)  $\chi^2 = 10.3 p < .001$  (\*\*\*\*)  $\chi^2 = 11.9 p < .0005$

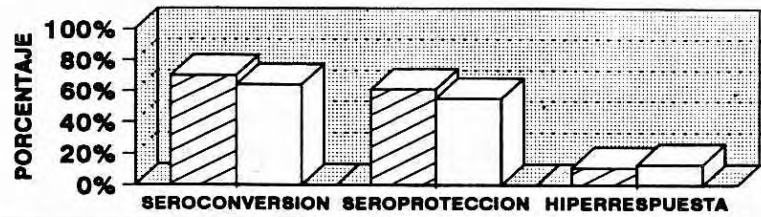
(\*\*)  $\chi^2 = 10.1 p < .001$  (\*\*\*\*\*)  $\chi^2 = 23.7 p < .0001$

(\*\*\*)  $\chi^2 = 13.7 p < .002$  (\*\*\*\*\*)  $\chi^2 = 22.6 p < .0001$

Dr. OSCAR JULIAO

## GRAFICA N° 1

### INMUNOGENICIDAD 2 DOSIS VACUNA RECOMBINANTE BELGA CONTRA HBV METODOS CUANTITATIVO ORGANON Y ABBOTT



ABBOTT	70%	61%	11%
ORGANON	64%	55%	13%
ABBOTT n=120	84	73	13
ORGANON n=120	77	66	15

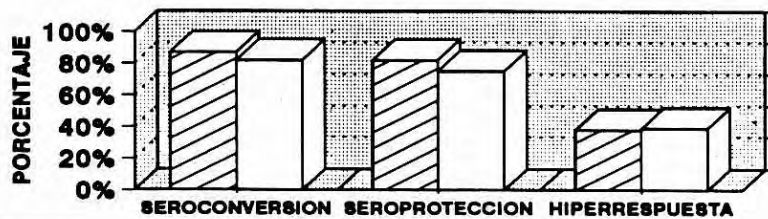
INMUNOGENICIDAD



DR. OSCAR JULIAO

## GRAFICA N° 2

### INMUNOGENICIDAD 2 DOSIS VACUNA RECOMBINANTE CUBANA CONTRA HBV METODOS CUANTITATIVO ORGANON Y ABBOTT



ABBOTT	87%	82%	38%
ORGANON	82%	75%	39%
ABBOTT n=128	111	105	48
ORGANON n=128	105	97	50

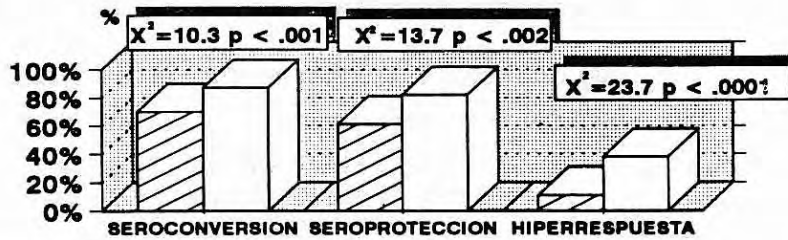
INMUNOGENICIDAD



DR. OSCAR JULIAO

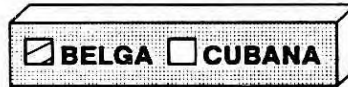
### GRAFICA N° 3

#### INMUNOGENICIDAD CON 2 DOSIS DE LAS VACUNAS RECOMBINANTES BELGA Y CUBANA CONTRA HBV.METODO CUANTITATIVO ABBOTT



BELGA	70%	61%	11%
CUBANA	87%	82%	38%
BELGA (n=120)	84	73	13
CUBANA (n=128)	111	105	48

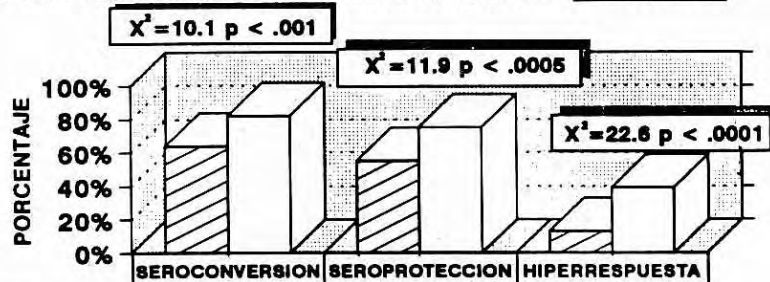
INMUNOGENICIDAD



Dr.OSCAR JULIAO RUIZ

### GRAFICA N° 4

#### INMUNOGENICIDAD CON 2 DOSIS DE LAS VACUNAS RECOMBINANTES BELGA Y CUBANA CONTRA HBV.METODO CUANTITATIVO ORGANON



BELGA	64%	55%	13%
CUBANA	82%	75%	39%
BELGA (n=120)	77	66	15
CUBANA (n=128)	105	97	50

INMUNOGENICIDAD



Dr.OSCAR JULIAO R.

### TABLA N° 4

#### INMUNOGENICIDAD CON 3 DOSIS DE LAS VACUNAS RECOMBINANTES BELGA Y CUBANA CONTRA HBV

METODOS CUANTITATIVOS, ESQUEMA 012

	SEROCONVERSION		SEROPROTECCION		HIPERRESPUESTA	
	ABBOTT	ORGANON	ABBOTT	ORGANON	ABBOTT	ORGANON
CUBANA	61/61 100%	61/61 100%	61/61 100%	61/61 100%	60/61 98%	59/61 97%
BELGA	51/56 91%	49/56 88%	47/56 84%	46/56 82%	39/56 70%	32/56 57%

(\*)                    (\*\*)                    (\*\*\*)                    (\*\*\*\*)                    (\*\*\*\*\*)                    (\*\*\*\*\*)

(\*)  $\chi^2 = 5.7$  p < .02                    (\*\*\*\*)  $\chi^2 = 11.9$  p < .0005

(\*\*)  $\chi^2 = 8.1$  p < .004                    (\*\*\*\*\*)  $\chi^2 = 18.5$  p < .0001

Dr. OSCAR JULIAO                    (\*\*\*)  $\chi^2 = 10.6$  p < .002                    (\*\*\*\*\*)  $\chi^2 = 26.5$  p < .0001

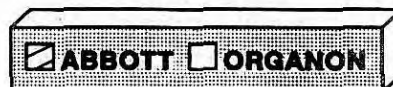
### GRAFICA N° 5

#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 012 VACUNA RECOMBINANTE BELGA CONTRA HBV METODOS CUANTITATIVOS ORGANON Y ABBOTT



	91%	84%	70%
ABBOTT	91%	84%	70%
ORGANON	88%	82%	57%
ABBOTT (n=56)	51	47	39
ORGANON (n=56)	49	46	32

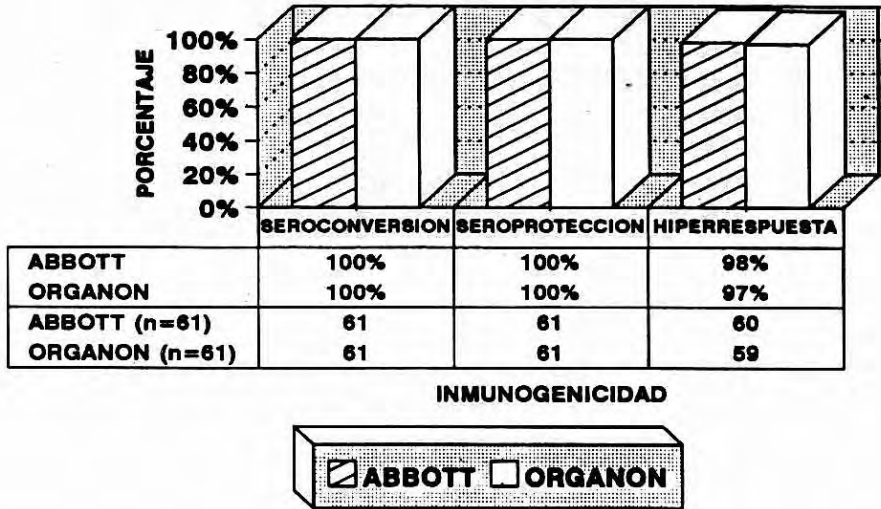
INMUNOGENICIDAD



Dr OSCAR JULIAO

### GRAFICA N° 6

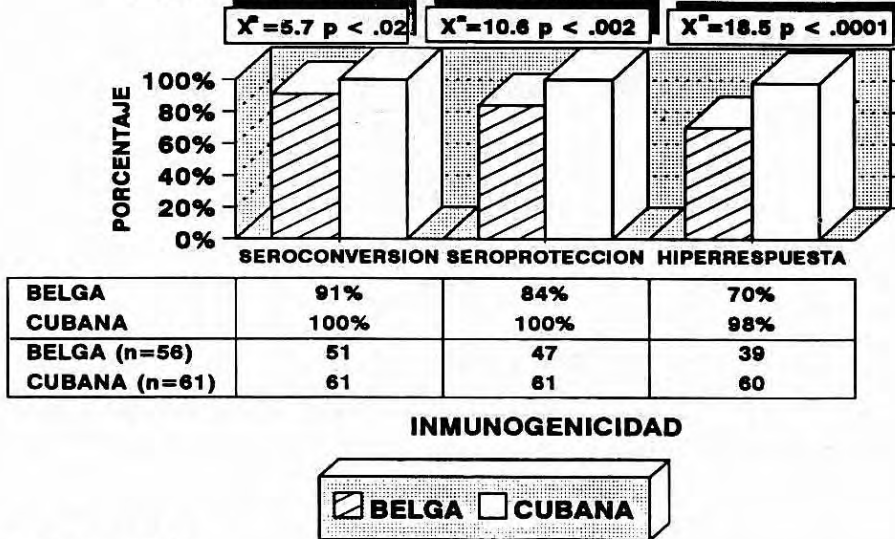
#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 012 VACUNA RECOMBINANTE CUBANA CONTRA HBV METODOS CUANTITATIVOS ORGANON Y ABBOTT



Dr OSCAR JULIAO

### GRAFICA N° 7

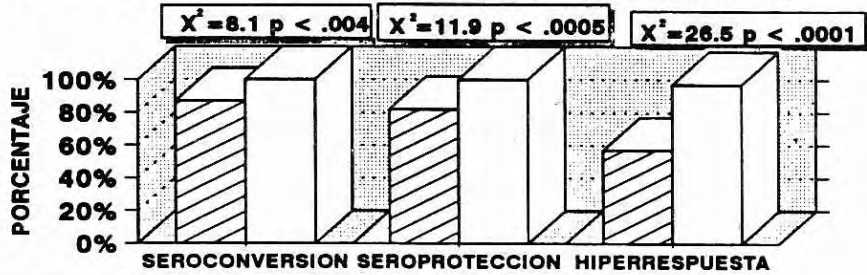
#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 012 VACUNAS RECOMBINANTE BELGA Y CUBANA CONTRA HBV METODO CUANTITATIVO ABBOTT



Dr OSCAR JULIAO

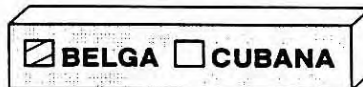
### GRAFICA N° 8

#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 012 VACUNAS RECOMBINANTE BELGA Y CUBANA CONTRA HBV METODO CUANTITATIVO ORGANON



BELGA	87%	82%	57%
CUBANA	100%	100%	97%
BELGA (n=56)	49	46	32
CUBANA (n=61)	61	61	59

#### INMUNOGENICIDAD



Dr OSCAR JULIAO

### TABLA N° 5

#### INMUNOGENICIDAD CON 3 DOSIS DE LAS VACUNAS RECOMBINANTES BELGA Y CUBANA CONTRA HBV METODOS CUANTITATIVOS, ESQUEMA 016

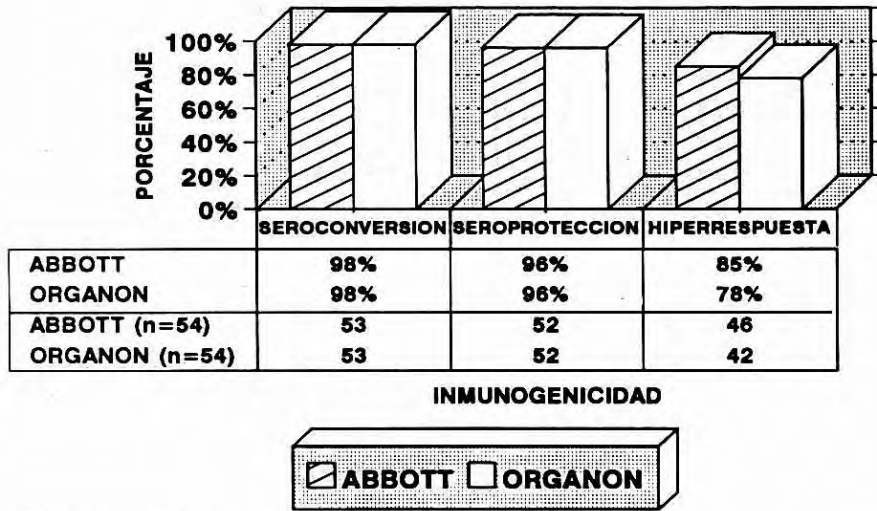
	SEROCONVERSION		SEROPROTECCION		HIPERRESPUESTA	
	ABBOTT	ORGANON	ABBOTT	ORGANON	ABBOTT	ORGANON
CUBANA	55/55 100%	54/55 98%	54/55 98%	54/55 98%	52/55 95%	50/55 91%
BELGA	53/54 98%	53/54 98%	52/54 96%	52/54 96%	46/54 85%	42/54 78%

Dr. OSCAR JULIAO



### GRAFICA N° 9

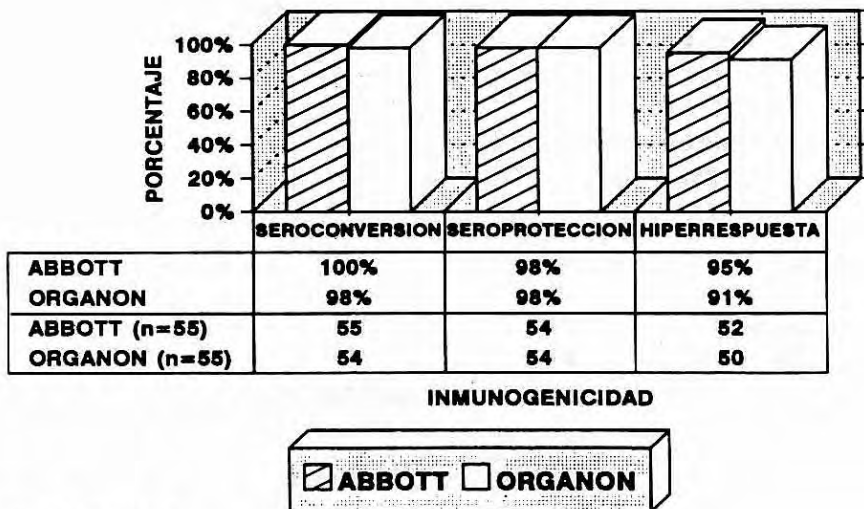
#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 016 VACUNA RECOMBINANTE BELGA CONTRA HBV METODOS CUANTITATIVOS ORGANON Y ABBOTT



Dr OSCAR JULIAO

### GRAFICA N° 10

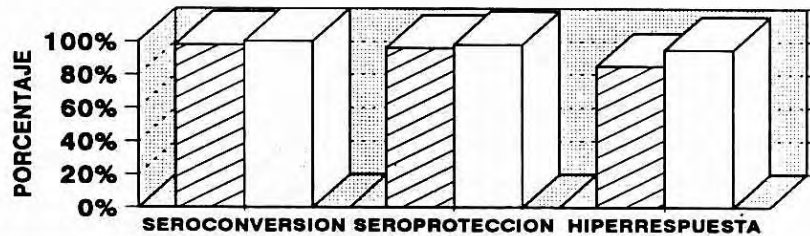
#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 016 VACUNA RECOMBINANTE CUBANA CONTRA HBV METODOS CUANTITATIVOS ORGANON Y ABBOTT



Dr OSCAR JULIAO

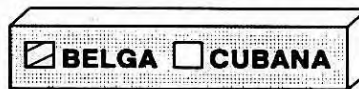
### GRAFICA N° 11

#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 016 VACUNAS RECOMBINANTE BELGA Y CUBANA CONTRA HBV METODO CUANTITATIVO ABBOTT



	SEROCONVERSION	SEROPROTECCION	HIPERRESPUESTA
BELGA	98%	96%	85%
CUBANA	100%	98%	95%
BELGA (n=54)	53	52	46
CUBANA (n=55)	55	54	52

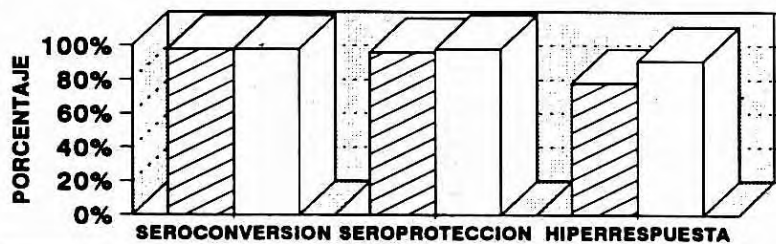
INMUNOGENICIDAD



Dr OSCAR JULIAO

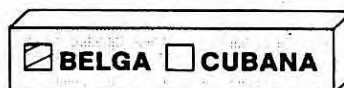
### GRAFICA N° 12

#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 016 VACUNAS RECOMBINANTE BELGA Y CUBANA CONTRA HBV METODO CUANTITATIVO ORGANON



	SEROCONVERSION	SEROPROTECCION	HIPERRESPUESTA
BELGA	98%	96%	78%
CUBANA	98%	98%	91%
BELGA (n=54)	53	52	42
CUBANA (n=55)	54	54	50

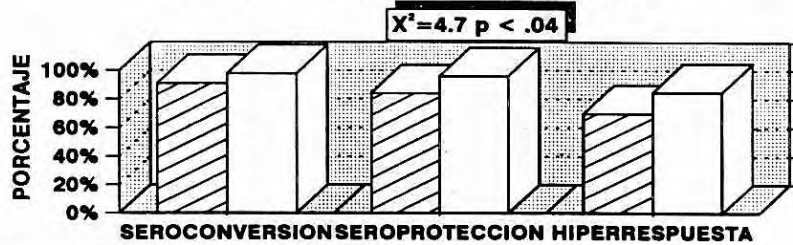
INMUNOGENICIDAD



Dr OSCAR JULIAO

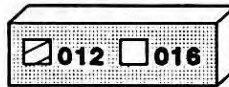
### GRAFICA N° 13

#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 012 Y 016 VACUNA RECOMBINANTE BELGA CONTRA HBV METODO CUANTITATIVO ABBOTT



012	91%	84%	70%
016	98%	96%	85%
012 (n=56)	51	47	39
016 (n=54)	53	52	46

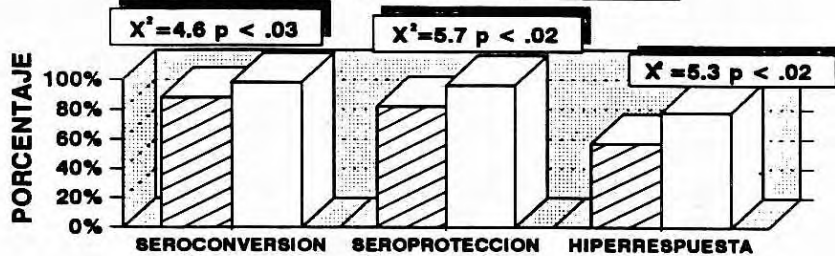
INMUNOGENICIDAD



Dr OSCAR JULIAO

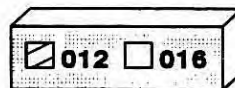
### GRAFICA N° 14

#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 012 Y 016 VACUNAS RECOMBINANTE BELGA CONTRA HBV METODO CUANTITATIVO ORGANON



012	88%	82%	57%
016	98%	96%	78%
012 (n=56)	49	46	32
016 (n=54)	53	52	42

INMUNOGENICIDAD



Dr OSCAR JULIAO

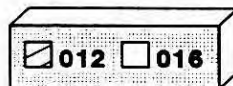
### GRAFICA N° 15

#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 012 Y 016 VACUNAS RECOMBINANTE CUBANA CONTRA HBV METODO CUANTITATIVO ABBOTT



012	100%	100%	98%
016	100%	98%	95%
012 (n=61)	61	61	60
016 (n=55)	55	54	52

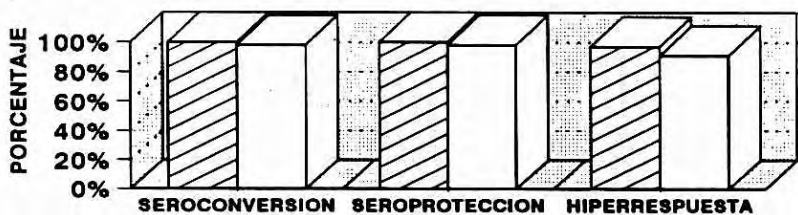
INMUNOGENICIDAD



Dr OSCAR JULIAO

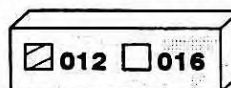
### GRAFICA N° 16

#### INMUNOGENICIDAD ESQUEMA 012 Y 016 VACUNAS RECOMBINANTE CUBANA CONTRA HBV METODO CUANTITATIVO ORGANON



012	100%	100%	97%
016	98%	98%	91%
012 (n=61)	61	61	59
016 (n=55)	54	54	50

INMUNOGENICIDAD



Dr OSCAR JULIAO

## CONCLUSIONES

Los dos métodos de cuantificación de Anticuerpos Anti-HBs no muestran diferencias estadísticas significativas y por lo tanto son comparables.

La vacuna Cubana muestra una mayor respuesta inmunogénica, consistentemente en seroconversión, seroprotección e hiperrespuesta.

En el esquema 012 la vacuna Cubana presenta mayor respuesta inmunogénica, consistentemente en seroconversión, seroprotección e hiperrespuesta. En el esquema 016 la inmunogenicidad para las dos vacunas no muestra diferencias estadísticas significativas y por lo tanto su respuesta es comparable para este esquema.

## SUMMARY

This study compares the immunogenicity (seroconversion, seroprotection and hiperresponse) produced by two hepatitis B recombinant vaccines (Engerix-B Belge and Cuban). For this purpose two sketches were used (012 and 016 months). The anti-HBs quantification was performed by using Abbott and Organon methods in order to compare its results. In the study 257 volunteers were distributed

in four groups to the hapazard (two vaccines and two sketches). Results: the Abbott and Organon methods did not show any statistically significant difference. The Cuban vaccine shows greater immunogenous response for two doses and 012 sketch. There are no differences between sketch 012 and 016 with the Cuban vaccine. The scheme 016 did not show statistically significant difference for the Engerix-B Belge vaccine. The last mentioned vaccine showed to be better with the 016 scheme.

## BIBLIOGRAFIA

1. A.J. Zuckerman & T.J. Harrison. Hepatitis B virus chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Postgraduate Medical Journal (1.987) 63, (Suppl.2) 13-19.
2. World Health Organization (1.983). Prevention of primary liver cancer. Report OFA WHO MEETING. World Health Organization Technical Report Series. 691, Geneva.
3. O. Juliao. Prevalencia de Antígeno de superficie de Hepatitis B en Colombia. Biomédica Vol. 11, 1991.
4. A. Godeau, F. Denis, M. Mounier, F. Dubois, J. Klein, A. Godefroy, M. Ballet & A. Mountij. Comparative multi-centre study of the immunogenecity of different hepatitis B vaccines in healthy volunteers. Postgraduate Medical Journal (1.987) 63, (Suppl. 2) 125-128.