

El HeberNasvac[®], una opción en el tratamiento de la hepatitis B crónica

HeberNasvac[®], an option in the treatment of chronic hepatitis B

Yosvany Rojas-Peláez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2378-6811>

Zaimara San-José-Maceo² <https://orcid.org/0000-0001-9331-4815>

Mayelin Hernández-Rodríguez³ <https://orcid.org/0000-0003-0770-058X>

Emilia Argelia Don-Quirós² <https://orcid.org/0000-0001-8630-1346>

Ernesto Smith-López⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3721-1242>

Yon Luis Trujillo-Pérez⁵ <https://orcid.org/0000-0002-0415-3907>

¹ Universidad de Ciencias Médicas. Policlínico Docente José Martí. Servicio de Gastroenterología. Camagüey, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas. Departamento de Farmacología. Camagüey, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas. Departamento de Metodología Investigación y Estadística. Camagüey, Cuba.

⁴ Servicios Médicos del MININT. Camagüey, Cuba.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Provincial Amalia Simoni. Servicio de Gastroenterología. Camagüey, Cuba.

* Autor para la correspondencia (email): yrojas.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En Cuba se produce la vacuna HeberNasvac[®] para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Su relevancia radica en lograr resultados de control virológico sostenido en una mayor proporción de pacientes.

Objetivo: Evaluar seguridad y efectividad de la vacuna terapéutica HeberNasvac[®] en el tratamiento de la hepatitis B crónica, en la provincia Camagüey en el periodo comprendido de enero de 2019 a diciembre de 2020.

Métodos: Se realizó un estudio cuasi experimental de intervención terapéutica, en pacientes atendidos en la Consulta Provincial de hepatitis virales crónicas. El universo estuvo constituido por 24

pacientes adultos, con carga viral detectable al inicio del estudio. La fuente primaria de la investigación estuvo dada por la historia clínica.

Resultados: En el primer ciclo fueron más frecuentes la cefalea y los estornudos; y en el segundo ciclo la fiebre y el malestar general. Al concluir el tratamiento la mayoría mostraron mejoría de resultados de las pruebas de función hepática. Antes del tratamiento el mayor número de pacientes presentó una carga viral detectable por encima de 250 copias/mL y después de haber recibido tratamiento varios de los casos resultaron carga no detectable. El tratamiento se consideró con mediana seguridad en el mayor número de pacientes y la efectividad fue alta.

Conclusiones: Se presentaron más eventos adversos en el segundo ciclo del tratamiento. Las pruebas de función hepática mostraron mejoría al concluir tratamiento. La carga viral después del tratamiento presentó un descenso. El tratamiento mostró mediana seguridad y efectividad alta.

DeCS: HEPATITIS B CRÓNICA/tratamiento farmacológico; EFECTOS COLATERALES Y REACCIONES ADVERSAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS; VACUNAS CONTRA HEPATITIS B/uso terapéutico; ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL; SIGNOS Y SÍNTOMAS.

ABSTRACT

Introduction: Cuba produces the HeberNasvac® vaccine for the treatment of chronic hepatitis B. Its relevance lies in achieving sustained virological control results in a greater proportion of patients.

Objective: To evaluate the safety and effectiveness of the therapeutic vaccine HeberNasvac® in the treatment of chronic hepatitis B, in the province of Camagüey in the period from January 2019 to December 2020.

Methods: A quasi-experimental study of therapeutic intervention was carried out in patients treated at the Provincial Consultation of Chronic Viral Hepatitis. The universe consisted of 24 adult patients, with detectable viral load at the beginning of the study. The primary source of the investigation was given by the medical history.

Results: In the first cycle, headache and sneezing were more prevalent; and in the second cycle, fever and general malaise were more prevalent. At the end of the treatment, the majority showed improvement in the results of liver function tests. Before treatment, the largest number of patients had a detectable viral load above 250 copies / mL and after receiving treatment, several of the cases resulted in an undetectable load. The treatment was considered to be of medium safety in the largest number of patients and the effectiveness was high.

Conclusions: There were more adverse events in the second cycle of treatment. Liver function tests showed improvement at the end of treatment. The viral load after treatment showed a decrease. The treatment showed medium safety and high effectiveness.

Recibido: 28/01/2022

Aprobado: 07/09/2022

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) entra dentro de los problemas más importantes de salud a nivel mundial, es una enfermedad transmisible aguda, que puede evolucionar a la cronicidad: entre el 5 % y el 10 % en los adultos y el 90 % de los neonatos. Del 25 al 33 % de los casos transitan hacia la cirrosis hepática (CH) o al carcinoma hepatocelular (CHC). ⁽¹⁾

En Cuba se reportó una incidencia de hepatitis viral aguda en el 2020 de 1 522 pacientes, de ellos con VHB aguda, 58 pacientes, lo que representa una tasa de 0,7 por 100 000 habitantes. ⁽²⁾

El diagnóstico de la hepatitis B (HB) tradicionalmente se ha realizado a través de técnicas serológicas para detectar diferentes marcadores virales como el antígeno de superficie (HBsAg), principal marcador de infección y los anticuerpos totales contra el antígeno del núcleo (anti-HBc), que indican una infección crónica. ^(3,4)

El Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual (ITS), el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y las hepatitis 2019-2023, del Ministerio de Salud Pública de Cuba, aborda los objetivos del tratamiento de la hepatitis B crónica, los mismos son: mejorar la supervivencia y la calidad de vida; prevenir la progresión de la enfermedad a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular; prevenir la transmisión materno infantil; prevenir la reactivación de la hepatitis B; prevenir y tratar las manifestaciones extra hepáticas. ⁽⁵⁾

Se cuenta con varios medicamentos eficaces que se administran por vía oral y son análogos de nucleótidos y nucleósidos, aunque hasta el momento no han logrado eliminar completamente la replicación del virus ya que para eso es necesaria su cadena cerrada covalente de ácido desoxirribonucleico (ADN). En la infección por el VHB existe correlación entre la carga viral y el desarrollo de carcinoma hepatocelular, por lo que es necesario utilizar medicamentos que disminuyan o desaparezcan la replicación viral. De acuerdo a las diferentes guías de tratamiento, los medicamentos de primera línea son entecavir, tenofovir e interferón pegilado. ⁽⁶⁾

En la actualidad Cuba produce la vacuna HeberNasvac[®] para el tratamiento de la hepatitis B crónica, creada en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), los primeros involucrados fueron asiáticos, donde se incluyeron alrededor de 230 pacientes de ocho países, con la participación de 50 sitios clínicos. ^(7,8)

Su acción terapéutica se deriva de las propiedades asociadas de los antígenos contenidos en la formulación, que permiten la inmunización a través de las vías mucosal (intranasal) y parenteral (subcutánea). La combinación de ambos antígenos en forma de partículas y ambas vías de inocula-

ción permite la introducción de una fuerte respuesta inmune específica, especialmente celular, que determina la capacidad del fármaco de disminuir la carga viral y las transaminasas séricas después de un ligero, breve y transitorio incremento de estas enzimas. ⁽⁹⁾

Esta vacuna se indica para la inmunoterapia activa contra la infección crónica por el VHB una vez establecida y por tanto, se indica también como acción preventiva de la CH, de la insuficiencia hepática crónica y del CHC, que puedan ser causadas por la infección crónica por el VHB. Es una vacuna indicada solo para adultos, ya que la experiencia clínica con este producto se basa exclusivamente en ellos y su uso es bajo prescripción médica. ⁽⁹⁾

El HeberNasvac[®] comenzó a emplearse en Cuba en el 2016, al tener la aprobación del registro sanitario otorgado por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. ⁽¹⁰⁾

El tratamiento con el HeberNasvac[®] resulta ser más corto al utilizar menor cantidad de dosis (15 dosis en 20 semanas) comparado con el interferón pegilado (PegIFNa) otra modalidad de tratamiento de esta enfermedad, que necesita unas 48 dosis con una frecuencia semanal de tratamiento; o comparado con el uso indefinido de antivirales, prescritos de forma usual de por vida. ⁽¹⁰⁾

Los científicos han observado un efecto antiviral posterior al tratamiento superior a otros fármacos en existencia, con una actividad inmuno-moduladora específica contra dos proteínas recombinantes. También hay evidencias de mayor efectividad en seguimientos de larga duración y en genotipos difíciles del virus, con beneficios para pacientes que han sido tratados antes con otros medicamentos disponibles, sin haber conseguido controlar la infección. ⁽¹⁰⁾

La investigación pretende evaluar seguridad y eficacia de la vacuna terapéutica HeberNasvac[®] en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica, en la provincia Camagüey en el periodo comprendido de enero de 2019 a diciembre de 2020.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cuasi experimental de intervención terapéutica, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna HeberNasvac[®] en pacientes con hepatitis B crónica, atendidos en la Consulta Provincial de Hepatitis Virales Crónicas de la provincia Camagüey en el periodo comprendido entre enero de 2019 a diciembre de 2020. Esta consulta de carácter provincial se realiza en el Policlínico Docente José Martí Pérez, situado en la ciudad.

La muestra no probabilística, a criterio de los autores, estuvo constituido por los 24 pacientes adultos, con diagnóstico establecido de hepatitis B crónica, dispensarizados en la Consulta Provincial de Hepatitis Virales Crónicas, con carga viral detectable al momento del inicio del estudio y que iniciaron

tratamiento con el HeberNasvac® en el periodo analizado. Se excluyeron gestantes, pacientes con insuficiencia renal crónica en sistema de hemodiálisis y pacientes con cirrosis hepática descompensada o hepatocarcinoma.

Se declaró como variables dependientes seguridad y eficacia, variables independientes tipos de eventos adversos, pruebas de función hepática y resultados de cargas virales.

Para la recogida de la información en la investigación se utilizó la historia clínica del paciente, se tuvo en cuenta la observación directa después de aplicada la vacuna para detectar las reacciones adversas. En la etapa inicial de la investigación participaron el médico especialista en Gastroenterología, responsable del Programa de la Hepatitis Virales Crónicas en la provincia Camagüey, un médico especialista en Farmacología y una Licenciada en Enfermería que aplicó el medicamento. Se entrevistó cada paciente sobre la enfermedad y se recogieron los datos generales. En esta evaluación se realizó un examen físico por sistemas al paciente y se describieron los datos positivos en caso de existir en la historia clínica.

En la etapa intermedia se procedió a la inmunización en la Consulta Provincial de hepatitis virales crónicas, a cargo de las personas antes mencionadas. Se recogieron los signos vitales antes y dos horas después de la inmunización.

La vacunación se aplicó en dos ciclos: Primer ciclo: se utilizó HeberNasvac® para aplicación intranasal por dispersor: (0,10 mg de AgsHB + 0,10 mg de AgcHB) / dosis de 1,0 mL. Se aplicó una dosis cada dos semanas hasta completar cinco dosis. Segundo ciclo (un mes después de concluido el primer ciclo): HeberNasvac® para aplicación intranasal por dispersor: (0,10 mg de AgsHB + 0,10 mg de AgcHB)/dosis de 1,0 mL de manera simultánea HeberNasvac® para inyección subcutánea: (0,10 mg de AgsHB + 0,10 mg de AgcHB)/dosis de 1,0 mL. Se aplicó una dosis de cada una, cada dos semanas hasta completar las cinco dosis combinadas de ambas vías de administración. El tratamiento duró 20 semanas distribuidos en los dos ciclos, total de dosis para administrarse 15 (10 dosis por vía nasal y cinco dosis por vía subcutánea). Se observó de forma directa a cada uno de los pacientes en el momento de la aplicación, luego de terminado cada ciclo se evaluó clínica y hemodinámica, en ambos encuentros se indagó sobre la presencia de eventos adversos a los cuales se les estableció relación de causalidad según los criterios descritos por la Organización Mundial de la Salud para eventos adversos posvacunales (EAP).

En la etapa final se recogió el número de inmunizaciones recibidas y efectos adversos presentados. Se analizaron todos los resultados sobre la eficacia y la seguridad de la vacuna HeberNasvac® en pacientes con hepatitis B crónica, en un período de dos años.

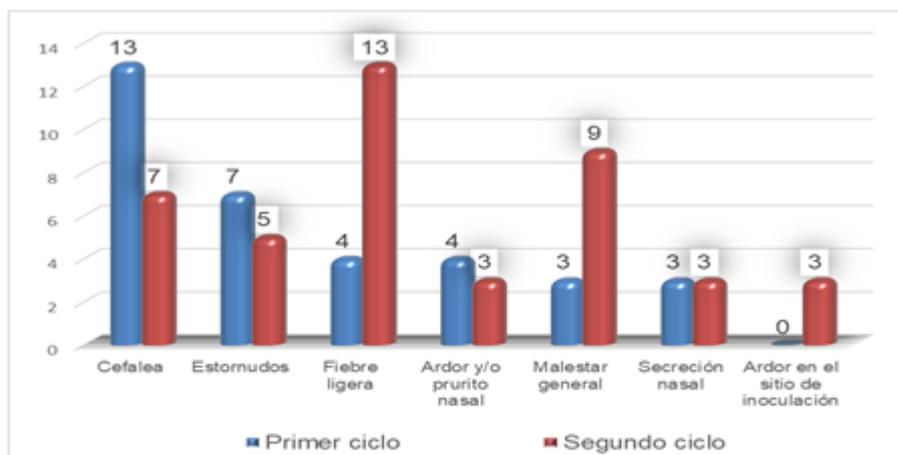
La información recopilada fue revisada y corregida antes de ser computada en una base de datos creada con ese fin. Los datos obtenidos fueron procesados mediante el programa estadístico: *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versión 25.0 para *Windows*.

Se empleó la estadística descriptiva para la confección de tablas de distribución de frecuencias, empleándose el porcentaje como medida de resumen para variables cualitativas y la media y la desviación estándar para las cuantitativas. De la estadística inferencial fueron utilizadas, el test no paramétrico de *McNemar* y la prueba de los signos, para determinar la significación al cambio en la función hepática y en la carga viral respectivamente, ambas pruebas con un nivel de confiabilidad del 95 % y una significación menor de 0,05. La investigación fue aprobada por el comité de ética del consejo científico de la Universidad de Ciencias Médicas. Antes de iniciar el estudio se obtuvo la aprobación oral y escrita de los pacientes, mediante el consentimiento informado.

RESULTADOS

Al evaluar seguridad y efectividad de la vacuna terapéutica HeberNasvac® en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica, se obtuvieron los resultados que se exponen a continuación:

El gráfico 1 muestra la distribución de los tipos de eventos adversos en cada uno de los ciclos de tratamiento, observándose que en el primer ciclo fueron más prevalentes la cefalea y los estornudos con 54,2 % y 29,2 % en ese orden, no se reportó en este ciclo ningún paciente con ardor en el sitio de la inoculación y el resto de los eventos oscilaron entre el 16,7 % y 12,5 %, por otra parte en el segundo ciclo fueron más prevalentes la fiebre y el malestar general seguidos de la cefalea con 54,2 %; 37,5 % y 29,2 % en ese orden, con menor frecuencia se presentaron el ardor y prurito nasal, la secreción nasal y el ardor en el sitio de inoculación con un 12,5 % cada uno. Cabe señalar que en muchos pacientes coincidió más de un evento adverso (Gráfico 1).



Fuente: Historias clínicas.

Gráfico 1 Distribución de los tipos de eventos adversos en cada uno de los ciclos de tratamiento.

En lo referente al resultado de las pruebas de función hepática, alanino aminotransferasa (ALAT) y aspartato aminotransferasa (ASAT) antes y después del tratamiento, se observó que en un inicio 13 pacientes mostraron alteración en dichas pruebas que representó el 45,8 % del total, una vez concluido el tratamiento 22 pacientes mostraron mejoría en este indicador (91,7 %), solo dos se mantuvieron con igual resultado y como se observa en la tabla no se registraron pacientes que empeoraron este indicador (Tabla 1).

Tabla 1 Pacientes según resultados de las pruebas de función hepática* antes y después del tratamiento

Pruebas de función hepática* antes	Pruebas de función hepática* después				Total	
	Normal		Alterado		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
Normal	11	45,8	0	0	11	45,8
Alterado	11	45,8	2	8,3	13	54,2
Total	22	91,7	2	8,3	24	100

Fuente: Historias clínicas.

p=0,001

*ALAT Y ASAT

Con un valor calculado de 9,091 el estadístico de McNemar muestra una probabilidad asociada de 0,001 lo cual permite plantear con una confiabilidad del 95 % que existió significación al cambio en la función hepática de los pacientes con la administración del fármaco.

La tabla 2 evidencia los resultados de la carga viral antes y después del tratamiento, se observa como antes del tratamiento el mayor número de pacientes (83,3 %) presentaba una carga viral detectable por encima de 250 copias/mL y el 16,7 % detectable por debajo de 250 copias/mL. Después de haber recibido el tratamiento se logró que el 25 % de los casos pasara a carga no detectable, siete de los pacientes con carga inicial mayor de 250 copias/mL disminuyeron a menos de 250 copias/mL. Cuantitativamente es válido señalar que solo un paciente (4,2 %) presentó un aumento de la carga viral después del tratamiento, 17 pacientes lograron disminuir la carga en relación a los valores iniciales y seis negativizaron la carga, todo esto queda demostrado al observar las medias y medianas de las cargas antes y después.

La prueba estadística permite confirmar estas diferencias al mostrar una probabilidad asociada al estadígrafo de prueba menor de 0,05 (Tabla 2).

Tabla 2 Pacientes según resultados de la carga viral antes y después del tratamiento

Resultados de la carga viral antes*	Resultados de la carga viral después**							
	No. detectable		Detectable <250cop/mL		Detectable ≥250 cop/mL		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
No detectable	0	0	0	0	0	0	0	0
Detectable <250 cop/mL	1	4,2	3	12,5	0	0	4	16,7
Detectable ≥250cop/mL	5	20,8	7	29,2	8	33,3	20	83,3
Total	6	25	10	41,7	8	33,3	24	100
	* \bar{x} =104818,33		Me=7329,83		p=0,001		** \bar{x} =7329,83 Me=45	

Fuente: Historias clínicas.

Por último, se muestran los resultados en cuanto a la seguridad y la eficacia, donde se evidencia que el tratamiento se consideró con mediana seguridad en el mayor número de pacientes (62,5 %) el 37,5 % restante mostró una alta seguridad. En relación a la eficacia en un 22 % de los casos esta fue alta, solo un paciente mostró baja eficacia con aumento de la carga viral después del tratamiento (Tabla 3).

Tabla 3 Pacientes según eficacia y seguridad del fármaco

Seguridad	Eficacia						Total	
	Alta		Media		Baja		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Alta	8	33,3	1	4,2	0	0	9	37,5
Media	14	58,3	0	0	1	4,2	15	62,5
Baja	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	22	91,7	1	4,2	1	4,2	24	100

Fuente: Historias clínicas.

DISCUSIÓN

Durante más de 15 años el CIGB sea involucrado en el desarrollo de una vacuna terapéutica contra la infección crónica por el virus de la hepatitis B que sea competitiva en cuanto a seguridad y eficacia respecto a los tratamientos actuales de esta enfermedad. A diferencia de la vacuna preventiva, que busca una inmunidad capaz de evitar la infección, una vacuna terapéutica debe estimular al sistema inmune de modo que se subviertan los mecanismos inmunopatogénicos y se pueda controlar al virus que puede replicarse en el hospedero a niveles de hasta 10^{13} partículas virales por mL de sangre. ^(9,10)

Según los resultados de los ensayos clínicos realizados, el tratamiento con la vacuna terapéutica HeberNasvac[®] no se relaciona a eventos adversos severos, serios o inesperados. La gran mayoría de los eventos adversos generados por la vacunación son ligeros en intensidad, desaparecen con mayor rapidez y requieren un número inferior de tratamientos específicos comparados con los reportados durante el tratamiento con el interferón pegilado. ⁽⁸⁾

Resultados estos con los que coincide plenamente la investigación donde se observó que predominaron las reacciones adversas de ligera intensidad en el 62,5 %, el cien por ciento se clasificó como reacción adversa y más del 60 % apareció de forma mediata en relación al tipo, en el primer ciclo fueron más prevalentes la cefalea y los estornudos y en el segundo ciclo predominaron la fiebre y el malestar general.

En lo relacionado con esta variable, autores como Qi et al.⁽¹¹⁾ y Lian et al.,⁽¹²⁾ declaran muy pocos efectos adversos ante la aplicación del HeberNasvac[®], con menos de un 10 % de efectos colaterales, a predominio de signos nasales locales, destacando la secreción nasal cristalina.

Hasta el momento, en los estudios realizados no se han reportado reacciones de mayor intensidad ni eventos adversos graves. En otras vacunas anti hepatitis B se reportan la anafilaxia y otros tipos de reacciones de hipersensibilidad inmediata en muy baja proporción, que tienen lugar en las primeras horas luego de la administración de la vacuna. Hasta el presente no existe evidencia científica confirmada acerca de que las vacunas anti hepatitis B causen enfermedades del sistema nervioso central o periférico, como síndrome de Guillain Barré, neuritis óptica, esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes, síndrome de fatiga crónica, artritis reumatoide o enfermedades autoinmunes. Se recomienda evaluar la conveniencia de utilizar un tratamiento efectivo para la hepatitis B crónica y sus secuelas a través de la vacunación terapéutica frente al riesgo, no confirmado científicamente, de inducir alguna de estas enfermedades.^(8,13,14)

En relación a los resultados de las pruebas hepáticas antes y después del tratamiento, en el estudio se pudo establecer la significación al cambio después del tratamiento obteniéndose una significación menor de 0,05.

Terrault et al.⁽¹⁵⁾ y Rodríguez Butib et al.,⁽¹⁶⁾ muestran entre un 65,9 % y un 77,8 % de pacientes con VHB que inician tratamiento con valores incrementados de transaminasas aunque en su mayoría asintomáticos.

Crespo et al.,⁽¹⁷⁾ a su vez obtienen un 79,3 % de casos con hipertransaminasemia a expensas fundamentalmente de la gamma-glutamyltransferasa (GGT) y la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) o ASAT.

Bonacci et al.⁽¹⁸⁾ y Gordillo,⁽¹⁹⁾ apuntan que en su mayoría los casos con infección crónica del VHB comienzan con valores incrementados de transaminasas, aunque existe un pequeño grupo denominado infección crónica con antígeno e negativo, que es un estado de negativización del antígeno e con bajos niveles de carga viral y transaminasas normales, con mínima replicación llamado también portador inactivo, mejor pronóstico a corto y mediano plazo aunque puede reactivarse, por ejemplo, ante episodios de inmunosupresión.

En estudio aplicado en el territorio nacional los valores de la enzima ALAT en pacientes inmunizados con HeberNasvac[®], se caracterizan por un incremento en la semana 12 con la consecuente reducción

viral. Tales incrementos de ALAT no son clínicamente sintomáticos y condujeron a la normalización generalizada de los valores de ALAT en la mayoría de los pacientes a la semana 24, con un valor medio por debajo de los niveles encontrados en el grupo control. ⁽⁹⁾

Al analizar la modificación de la carga viral después del tratamiento se pudo observar que el 83,3 % presentaba una carga viral detectable por encima de 250 copias/mL antes de recibir el tratamiento, mientras que después de este se logró una reducción considerable de la misma en casi la totalidad de los pacientes.

El HeberNasvac[®] induce una fuerte respuesta inmune, especialmente celular, que determina la capacidad del producto de disminuir la carga viral y las transaminasas séricas después de un ligero, breve y transitorio incremento de estas enzimas. En términos de eficacia, los resultados del análisis por protocolo muestran que el 63,9 % de los pacientes que reciben HeberNasvac[®] pueden alcanzar niveles de ADN- VHB indetectables (≤ 250 copias / mL) al finalizar el tratamiento; niveles que permanecen en una proporción similar (60,8 %), después de un seguimiento sin tratamiento de 24 semanas. En el grupo control, un total de 76,9 % de los pacientes que recibieron PegIFNa tuvieron el nivel de ADN- VHB indetectable al finalizar el tratamiento, sin embargo, el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable se redujo hasta el 38,4 % a las 24 semanas después de completado el tratamiento. ^(9,10)

Por todo lo anterior planteado, al analizar la seguridad y eficacia del medicamento, en el estudio se demostró una alta efectividad frente a una seguridad intermedia, estos resultados coinciden con los estudios de eficacia y seguridad realizados en Cuba y otras partes del mundo.

En los ensayos clínicos realizados se demuestra la superioridad de HeberNasvac[®] con respecto a los resultados obtenidos en pacientes con Interferón pegilado que está dada por la mayor proporción de pacientes que reducen el nivel de carga viral por debajo de los límites de detección del sistema cuantitativo empleado (250 copias/mL) a las 24 y 48 semanas de concluidos ambos tratamientos.

Se evidencia una superioridad en el efecto antiviral de HeberNasvac[®] en cuanto a la reducción de la media de los niveles de carga viral. Se evidencia un efecto superior en cuanto a la negativización y seroconversión sostenida del antígeno y niveles comparables de normalización de las transaminasas entre ambos grupos, además de que comparativamente la gran mayoría de los eventos adversos generados por la vacunación fueron ligeros en intensidad, desaparecieron con mayor rapidez y requirieron un número inferior de tratamientos específicos comparados con los reportados durante el tratamiento con el interferón pegilado. ⁽⁷⁾

También es inferior el número total de eventos adversos, su frecuencia de aparición por pacientes. El patrón de eventos adversos hematológicos durante el tratamiento con el interferón pegilado evidenció una reducción característica en los niveles de neutrófilos, plaquetas y conteos de leucocitos totales, sin embargo, en el caso del grupo vacunado no se observaron estas tendencias. ⁽⁹⁾

CONCLUSIONES

El mayor número de pacientes presentó reacciones adversas ligeras de aparición mediata donde predominaron la cefalea en el primer ciclo y la fiebre ligera en el segundo. De forma general se lograron resultados positivos en relación a los resultados de las pruebas de función hepática y la carga viral después del tratamiento. Se demostró la seguridad y eficacia de la vacuna terapéutica HeberNasvac[®] en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica, en la provincia Camagüey.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, D.C: OPS; ©2020 [citado 13 Oct 2021]. Día Mundial de la Hepatitis 2020. Un Futuro sin Hepatitis. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/28-7-2020-dia-mundial-hepatitis-2020-futuro-sin-hepatitis>
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2020 [Internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud;2021 [citado 13 Oct 2021]. Incidencia de hepatitis viral aguda según tipo y provincia.2020;[aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%C3%B1ol-2020-Definitivo.pdf>
3. Otero W, Parga J, Gastelbondo J. Serología del virus de la hepatitis B: para múltiples escenarios, múltiples exámenes. Rev Col Gastroenterol [Internet]. 2018 Oct-Dic [citado 12 May 2021];33(4):411-22. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337758126009>
4. Ramírez F, Miranda J, Venegas M. Comparison between Xpert[®] and COBAS[®] TaqMan[®] for the measuring of viral load of hepatitis B and C viruses. Rev chil infectol [Internet]. 2021 Jun [citado 25 Sep 2021];38(3):344-48. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000300344&lng=es
5. Ministerio de Salud Pública. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH las hepatitis 2019-2023. Resolución Ministerial No. 56 [Internet]. La Habana: MINSAP;2019 [citado 01 Oct 2020]. Disponible en: <http://legislacion.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=682>
6. Gara N, Abdalla A, Rivera E, Zhao X, Werner JM, Liang TJ, et al. Durability of antibody response following hepatitis B vaccination in healthcare workers vaccinated as adults. Hepatology [Internet]. 2012 [citado 27 May 2021];56(1):905. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.26040>
7. Sánchez González C. HeberNasvac[®] (vacuna recombinante terapéutica contra la infección por el virus de la hepatitis B). Rev Cubana Farm [Internet]. 2020 [citado 25 Sep 2021];53(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/425>
8. Aguilar Rubido JC, Boctor KH. The 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2017). Biotecnol Apl [Internet]. 2017 Ene-Mar [citado 25 Sep 2021];34(1).

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522017000100007

9. Aguilar Rubido J, Guillén Nieto G, Pentón Arias E, Fazle Akbar S, Al-Mahtab M, Michel ML, et al. Impacto de la ruta de inmunización intranasal en el mecanismo de acción farmacológica de la vacuna terapéutica HeberNasvac. Resultados en un modelo murino con el virus de la hepatitis B y en pacientes con hepatitis B crónica. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2019 [citado 25 Sep 2021];9(3). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/725>

10. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resumen de las Características del Producto. HeberNasvac® [Internet]. La Habana: CECMED; 2019 [citado 12 May 2021]. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/biologicos/rcp_hebernasvac_0.pdf

11. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, et al. Transient elastography for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: A meta-analysis. Can J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2018 [citado 25 Sep 2021];3406789:1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994263/pdf/CJGH2018-3406789.pdf>

12. Lian MJ, Zhang JQ, Chen SD, Zhang DD, Yang YY, Hong GL. Diagnostic accuracy of γ -glutamyltranspeptidase-to-platelet ratio for predicting hepatitis B-related fibrosis: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. [Internet]. 2019 May [citado 25 Sep 2021];31(5):599-606. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30807447/>

13. Marcellin P, Wong DK, Sievert W, Buggisch P, Petersen J, Flisiak R, et al. Ten-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection. Liver Int [Internet]. 2019 Oct [citado 25 Sep 2021];39(10):1868-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31136052/>

14. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. 2018 Abr [citado 25 Sep 2021];68(4):672-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756595/>

15. Terrault N, Lok AS, McMahon B, Chang K, Hwang J, Jonas M, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology [Internet]. 2018 Abr [citado 25 Sep 2021];67(4):1560-99. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29800>

16. Rodríguez Butib M, Esteban R, Lens Sabela, Prieto M, Suárez E, García-Samaniego J. Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Gastroenterología y Hepatología [Internet]. 2020 [citado 25 Sep 2021];49(9):559-87. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570520301588>

<http://revistaamc.sld.cu/>

17. Crespo J, Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, Llerena S, Llorca J, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in a country with universal access to direct-acting antiviral agents: Data for designing a cost-effective elimination policy in Spain. *J Viral Hepat* [Internet]. 2019 [citado 25 Sep 2021];3(8):6-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755634/>
18. Bonacci M, Lens S, Marino Z, Londoño MC, Rodríguez Tajés S, Mas A, et al. Anti-viral therapy can be delayed or avoided in a significant proportion of HBeAg-negative Caucasian patients in the Grey Zone. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 May [citado 25 Sep 2021];47(10):1397-1408. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29577350/>
19. Gordillo Hernández A. Marcadores serológicos de infección por el virus de la hepatitis B en estudiantes de la Escuela Latinoamericana de Medicina. *Arch méd Camagüey* [Internet]. 2018 [citado 29 Sep 2021];22(5):694-707. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v22n5/1025-0255-amc-22-05-694.pdf>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Yosvany Rojas-Peláez (Conceptualización. Análisis formal. Metodología. Investigación. Supervisión. Visualización. Redacción-revisión y edición).

Zaimara San José-Maceo (Conceptualización. Análisis formal. Investigación. Visualización. Redacción).

Mayelin Hernández-Rodríguez (Curación de datos. Análisis formal. Metodología, *Software*. Visualización. Redacción y revisión).

Emilia Argelia Don-Quirós (Conceptualización. Análisis formal. Investigación. Visualización. Redacción).

Ernesto Smith-López (Conceptualización. Análisis formal. Visualización. Redacción).

Yon Luis Trujillo-Pérez (Visualización. Revisión y edición).