

Equipo del estudio ACTG 5379 (BEe-HIVe). Vacuna HepB-CpG frente a HepB-Alum en personas con VIH y sin respuesta previa a la vacuna: Ensayo clínico aleatorizado BEe-HIVe.

Referencia original. Marks KM, Kang M, Umbleja T, Cox A, Vigil KJ, Ta NT, Omoz-Oarhe A, Perazzo H, Kosgei J, Hatlen T, Price J, Katsidzira L, Supparatpinyo K, Knowles K, Alston-Smith BL, Rathod P, Sherman KE; ACTG 5379 (BEe-HIVe) Study Team. HepB-CpG vs HepB-Alum Vaccine in People With HIV and Prior Vaccine Nonresponse: The BEe-HIVe Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025 Jan 28;333(4):295-306. doi: 10.1001/jama.2024.24490. PMID: 39616603; PMCID: PMC11610526.

Antecedentes. La falta de respuesta a la vacuna contra la hepatitis B es común entre las personas que viven con VIH (PVVIH), lo que resulta en vulnerabilidad a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). El objetivo del presente estudio es comparar la respuesta de seroprotección lograda con una vacuna contra la hepatitis B de 2 dosis (no inferioridad, margen del 10%) y de 3 dosis con adyuvante de citosina fosfoguanina (vacuna HepB-CpG) frente a una vacuna convencional contra la hepatitis B de 3 dosis con adyuvante de hidróxido de aluminio (vacuna HepB-alum) en personas con VIH y falta de respuesta previa a la vacuna HepB-alum.

Métodos. Este ensayo clínico aleatorizado, abierto y de fase 3 incluyó a personas con VIH que recibían terapia antirretroviral (recuento de células CD4 ≥ 100 células/ μ L y ARN del VIH < 1000 copias/mL) sin evidencia serológica previa o presente de VHB ni respuesta a la vacuna contra la hepatitis B. Entre diciembre de 2020 y febrero de 2023, se inscribieron 561 adultos en el estudio en 41 centros de 10 países de África, Asia, América del Norte y América del Sur, con seguimiento para el análisis de resultados primarios hasta el 4 de septiembre de 2023.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir 2 dosis de la vacuna HepB-CpG administradas por vía intramuscular en las semanas 0 y 4; 3 dosis de la vacuna HepB-CpG administradas por vía intramuscular en las semanas

0, 4 y 24; o 3 dosis de la vacuna HepB-alum administradas por vía intramuscular en las semanas 0, 4 y 24 (Figura 1).

Figura 1. Intervención del estudio.

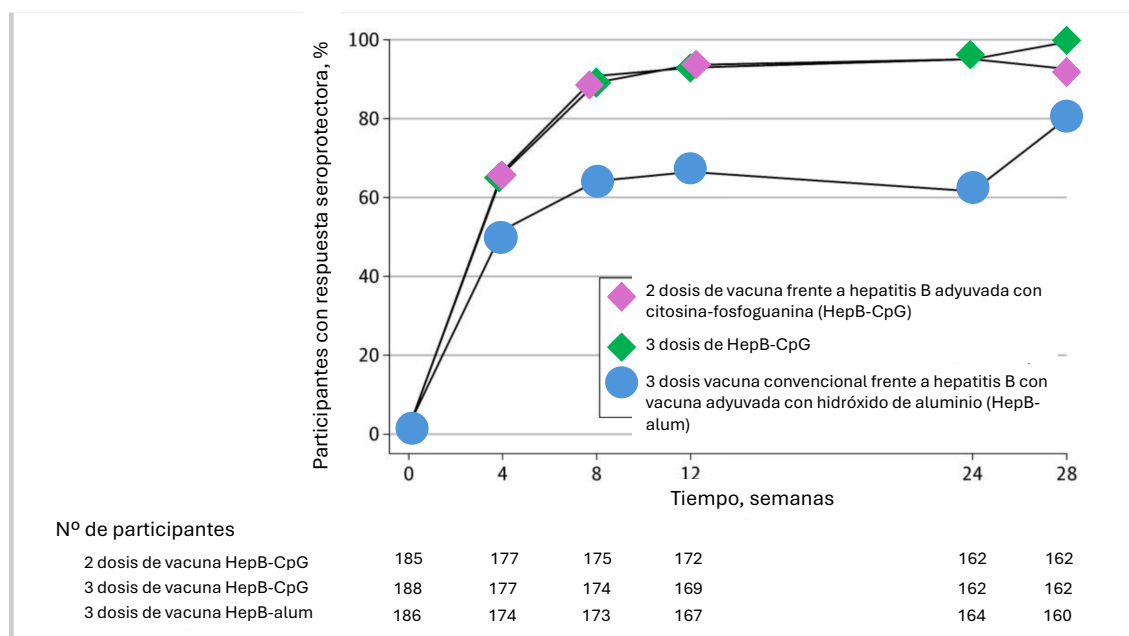
	Semana 0	Semana 4	Semana 24
Brazo 1: vacuna HepB-CpG (187)	DOSIS 1	DOSIS 2	
Brazo 2: vacuna HepB-CpG (189)	DOSIS 1	DOSIS 2	DOSIS 3
Brazo 3: vacuna HepB-alum (187)	DOSIS 1	DOSIS 2	DOSIS 3

El resultado primario fue la respuesta seroprotectora a la vacuna contra la hepatitis B (definida como un título de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg] ≥ 10 mUI/ml) en la semana 12 para el régimen de 2 dosis (8 semanas después de la segunda dosis) y en la semana 28 para el régimen de 3 dosis (4 semanas después de la tercera dosis). Los resultados secundarios clave incluyeron la respuesta seroprotectora en momentos adicionales, el título de anticuerpos contra el HBsAg y los eventos adversos dentro de las 4 semanas posteriores a la vacunación contra la hepatitis B.

Resultados. De los 561 participantes incluidos en el análisis (edad media, 46 años [RIC, 31-56 años]); 64% eran hombres; 17% de los participantes eran asiáticos, 42% eran negros y 35% eran blancos), se logró una respuesta de seroprotección en el 93,1% de los que recibieron 2 dosis de la vacuna HepB-CpG (n = 174), en el 99,4% de los que recibieron 3 dosis de la vacuna HepB-CpG (n = 169) y en el 80,6% de los que recibieron 3 dosis de la vacuna HepB-alum (n = 165). La diferencia estratificada en la respuesta de seroprotección entre el grupo de la vacuna HepB-CpG de 2 dosis y el grupo de la vacuna HepB-alum de 3 dosis fue del 12,5% (IC del 97,5%, 4,1%-20,9%), logrando la no inferioridad e indicando superioridad. El régimen de 3 dosis de la vacuna HepB-CpG fue superior al régimen de 3 dosis de la vacuna HepB-alum (diferencia estratificada en la

respuesta seroprotectora: 18,4 % [IC del 97,5 % repetido: 10,4 %-26,2 %]). Para la semana 12, más del 90 % de los participantes que recibieron la vacuna HepB-CpG lograron una respuesta seroprotectora. El régimen de 3 dosis de la vacuna HepB-CpG logró una mayor proporción de participantes con un título de anticuerpos contra HBsAg superior a 1000 mUI/ml (78,1 %) en comparación con los otros dos grupos de regímenes (26,4 % para 2 dosis de la vacuna HepB-CpG y 35,2 % para 3 dosis de la vacuna HepB-alum) (Figura 2). No se observaron problemas de seguridad inesperados.

Figura 2. Respuesta de seroprotección a la vacuna contra la hepatitis B por semanas programadas del estudio



La administración de la vacuna se produjo al inicio (semana 0) y en la semana 4 en los 3 grupos y en la semana 24 en los 2 grupos que recibieron 3 dosis de la vacuna contra la hepatitis B. La respuesta de seroprotección a la vacuna contra la hepatitis B se definió como un nivel de título de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B de 10 mUI/ml o superior. El protocolo del ensayo permitió retrasos en la dosis de la vacuna hasta 4 semanas después de la dosis final programada. Estos retrasos ocurrieron en 6 participantes del grupo que recibió 2 dosis de la vacuna HepB-CpG, en 20 participantes del grupo que recibió 3 dosis de la vacuna HepB-CpG y en 16 participantes del grupo que recibió 3 dosis de la vacuna HepB-alum.

Conclusión. Entre las personas con VIH que no respondieron a la vacunación previa contra la hepatitis B, los regímenes de 2 y 3 dosis de la vacuna HepB-CpG

lograron una respuesta de seroprotección superior en comparación con las 3 dosis de la vacuna HepB-alum.

Comentario.

La infección por el VHB supone un importante reto para la salud pública a nivel mundial. Se estima que aproximadamente 296 millones de personas en todo el mundo son positivas al antígeno de superficie de la hepatitis B (antígeno HBs), cada año se producen 820000 muertes por cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular relacionados con el VHB.

Desde 1992 están comercializadas vacunas seguras y eficaces frente a VHB, existen vacunas únicamente dirigidas a prevenir la infección por VHB y otras combinadas para el VHA y el VHB. La vacunación frente al VHB de las personas con infección por el VIH no inmunizadas reduce el riesgo de adquirir la infección por VHB y, en su caso, la gravedad y el riesgo de cronificación. La vacuna frente al VHB y la vacuna combinada A+B son seguras en las personas infectadas por el VIH. La respuesta a la vacunación es menos intensa y duradera, especialmente en los pacientes que no están recibiendo terapia antiretroviral (TAR) y fundamentalmente en aquellos con <200 CD4/ml. La administración del doble de las dosis antigénicas o de dosis adicionales podrían incrementar la tasa de respuesta, pero los datos al respecto son limitados. Los niveles de Ac anti-HBs medidos a las 4 semanas post-vacunación predicen la duración de la respuesta. Las guías de GESIDA recomiendan administrar vacunas de alta carga antigénica a adyuvadas y evaluar la respuesta vacunal posteriormente: si los niveles de antiHBs son <10 UI/L se debería administrar una dosis booster y comprobar de nuevo el nivel de anticuerpos, si tampoco se obtiene respuesta, se completaría un segundo ciclo de vacunación.

El presente estudio aporta evidencia sólida sobre la eficacia superior de la vacuna HepB-CpG (adyuvada con oligonucleótido CpG 1018, agonista del receptor tipo Toll 9) frente a las formulaciones clásicas con hidróxido de aluminio en personas con VIH con fracaso vacunal previo. Este hallazgo resulta particularmente

relevante dado que la respuesta subóptima a la vacunación contra el virus de la hepatitis B (VHB) continúa siendo un reto en esta población, incluso en la era del tratamiento antirretroviral efectivo (TAR). Las vacunas convencionales basadas en adyuvantes de aluminio (Engerix-B®, HBVAXPRO®) inducen tasas de seroprotección que varían entre el 30 % y el 70 % en personas con VIH, dependiendo de factores como la cifra de linfocitos CD4, la supresión virológica o la edad del paciente.

El empleo del adyuvante CpG 1018 representa un avance inmunológico relevante, ya que estimula los receptores TLR-9 en células dendríticas y linfocitos B, promoviendo una respuesta más potente y rápida. En el ensayo BEe-HIVe, tanto el esquema de dos como el de tres dosis de HepB-CpG lograron tasas de seroprotección superiores al 90 %, frente al 80,6 % con la vacuna convencional. Además, el régimen de tres dosis alcanzó concentraciones de anticuerpos anti-HBs superiores a 1000 mUI/mL en el 78 % de los participantes, un nivel asociado con una respuesta más duradera en población inmunodeprimida. Desde el punto de vista clínico, estos resultados podrían traducirse en una estrategia vacunal más eficiente, reduciendo el número de dosis necesarias y acortando el tiempo hasta la protección, aspectos especialmente importantes en pacientes con riesgo elevado de exposición o con escasa adherencia al seguimiento. En este sentido, la posibilidad de alcanzar la seroprotección con dos dosis supone una ventaja logística y económica, y podría mejorar las tasas globales de cobertura vacunal.

No obstante, deben considerarse algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, aunque el diseño multicéntrico y aleatorizado fortalece su validez externa, el seguimiento hasta las 28 semanas no permite aún evaluar la durabilidad de la respuesta inmunitaria, cuestión crítica en el contexto de la infección por VIH. Los autores señalan que el seguimiento continúa hasta las 72 semanas, por lo que futuros análisis aportarán datos sobre la persistencia de los títulos de anti-HBs. En segundo lugar, la ausencia de datos provenientes de cohortes españolas o

europeas limita la extrapolación directa, dado que la vacuna HepB-CpG (Heplisav-B®) aún no está disponible en muchos países, incluido España. En el ámbito práctico, los resultados respaldan la actualización de las recomendaciones de vacunación en personas con VIH no respondedoras a esquemas previos. Guías recientes de la European AIDS Clinical Society (EACS) y de GESIDA ya contemplan la posibilidad de emplear formulaciones con adyuvantes inmunoestimulantes, como CpG o AS04C, en casos de fallo vacunal. De confirmarse la durabilidad de la respuesta y su seguridad a largo plazo, la vacuna HepB-CpG podría representar un cambio de paradigma en la prevención de la infección por VHB en población VIH positiva, con implicaciones directas en la reducción de la morbilidad hepática y de la transmisión viral. En conclusión, el estudio BEe-HIVe refuerza la necesidad de estrategias vacunales personalizadas en las personas con VIH y demuestra que la innovación en los adyuvantes —más allá de los esquemas de dosis tradicionales— puede ser clave para mejorar la protección frente al VHB en grupos con respuesta inmunológica comprometida.

Aitana Carla Morano Vázquez.

Servicio de Medicina Preventiva.

Hospital Universitario Gregorio Marañón.

Madrid.