

Durabilidad de la respuesta inmune contra el VHB en niños y madres portadoras, Consolación del Sur

Duration of immune response against VHB in carrier children and mothers, Consolación del Sur

Emilia Rosa Rieumont¹, Antonio M. González Griego², Victoria Ramírez Albajés³, José G. Sanabria Negrín⁴, José Fco. Martínez Gutiérrez⁵.

¹ Dra. Profesora Consultante. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Ché Guevara de la Serna". Pinar del Río.

² Dr.C. Profesor Consultante. Instituto Superior de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

³ Dra. Profesora Auxiliar. Instituto Superior de Ciencias Médicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

⁴ Dr.C. Profesor Titular. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Ché Guevara de la Serna"

⁵ Dr. Profesor Auxiliar Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Ché Guevara de la Serna"

RESUMEN

El Ministerio de Salud Pública de Cuba se ha propuesto la eliminación de la hepatitis viral tipo B para cumplir con este objetivo se lleva a cabo un Programa Nacional que comenzó en 1991 con la vacunación de los niños nacidos de madres portadoras de hepatitis B, y posteriormente se amplió a todos los recién nacidos a partir de 1992. Uno de los parámetros para evaluar la inmunogenicidad de una vacuna es la durabilidad de la respuesta post vacunal, que permite demostrar además la necesidad o no de una dosis de refuerzo. Tomando en consideración este tipo de estudio, se realizó la cuantificación de los niveles de títulos de anticuerpos contra el

VHB (Anti-HBsAg) en niños de 10 años nacidos en el año 1994 pertenecientes a Centros Escolares del Municipio Consolación el Sur en la provincia de Pinar el Río, así como madres portadoras del VHB y sus hijos cuyos nacimientos ocurrieron en igual período. Las muestras serológicas se evaluaron mediante el método inmunoenzimático (ELISA) para el sistema HBsAg- anti HBsAg obtenido en el Departamento de Inmunología del Instituto Superior de Ciencias Médicas y utilizado en el Centro Nacional de Genética Médica. En aquellos individuos que resultaron negativos para el HBsAg y con títulos de Anti-HBsAg < 10 UI/L se les aplicó una dosis refuerzo evidenciándose respuesta secundaria de memoria en el 100% de los estudiados.

Palabras clave: Salud pública, hepatitis b/prevención y control/inmunología / patología, Programas nacionales de salud, Anticuerpos / inmunología, Vacunas, Sangre.

ABSTRACT

The Ministry of Public Health in Cuba has set as one of its goals the total elimination of Hepatitis B, and to fulfill this objective, a national program is carried out which started with the vaccination program of children born from hepatitis B carrier mothers back in 1991, covering later all newborn babies in 1992. One of the parameters to evaluate immunogenicity in a vaccine is its post vaccine everlasting response that shows the need or not of a back up dose. Taking into consideration this research, a quantitation of antibody levels against Hepatitis B was done (Anti-HBsAg) in 10 year old children born in 1994, belonging to school centers in Consolacion del Sur, Pinar del Río province, as well as Hepatitis B carrier mothers and their children whose births occurred in the same period. The serological samples were evaluated by means of the immunoenzymatic method (ELISA), obtained in the Higher Institute of Medical Sciences and used in the Department of Hepatitis B of the National Center of Medical Genetics. In those individuals who tested negative for HBsAg and with titles of Anti-HBsAg < 10UI/L, a booster was applied and the immunological memory response was evidenced in a 100% of the researched children.

Key words: Public health, hepatitis b/prevention and control/immunology/pathology, national health programs, antibodies/immunology, vaccines, blood.

INTRODUCCIÓN

El control de la hepatitis B es posible con el uso apropiado de las vacunas contra la enfermedad pero desafortunadamente la mayoría de las infecciones que hoy día se

reportan son en adultos que escapan a los programas tradicionales instituidos en los países que cuentan con la vacuna, como es el caso de los EE.UU. ¹

En 1986 la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los EE.UU. Licenció la primera vacuna de AgsHB obtenida por vía recombinante clonada y expresada en levadura, ² este fue el primer producto ADN recombinante autorizado para ser utilizado en humanos.

La vacuna recombinante cubana expresa el fenotipo adw2 del AgsHB utiliza como célula hospedera la levadura *Pichia pastoris*. Esta vacuna ha sido aplicada en el Programa Nacional de Inmunización registrada y comercializada en otros países del mundo. ³

La posibilidad de desarrollar las formas crónicas de la enfermedad es muy alta (60 - 70%) si la infección se produce en edades tempranas de la vida, lo que a su vez incrementa la mortalidad. ⁴

Es por ello que los esfuerzos para prevenir la hepatitis B deben estar dirigidos en gran medida a la población mundial joven. ⁵

Cuba posee una prevalencia de portadores crónicos del VHB baja con variaciones regionales (0.5 %) (Ministerio de Salud Pública en Cuba. Dirección Nacional de Epidemiología. La hepatitis B en Cuba [Informe anual] La Habana. 2006 ⁶ El control establecido en el país para el seguimiento de las madres portadoras de hepatitis B y sus hijos ha constituido un reto para las autoridades sanitarias a cada instancia de los niveles primario y secundario de salud. ⁷

Los programas de vacunación en los países donde la vacuna antihepatitis B forma parte del Programa Ampliado de Inmunización consisten en evaluar si se reproducen los estudios controlados cuando se sobre imponen las condiciones de trabajo en el terreno y si los niveles de anticuerpos persisten por largos períodos después de culminado el esquema de 3 dosis (0-1-6 meses) y 4 dosis (0-1-2-12 meses) para actuar en consecuencias a dichos resultados.

La seroprotección post vacunal está sujeta a factores que influyen en la respuesta inmune del individuo como son las enfermedades y administración de drogas comprometedoras de dicha respuesta entre otros.

La provincia de Pinar del Río, por mantener una alta incidencia de la enfermedad, resultó ser de las primeras en cumplir con la culminación en la aplicación de la vacuna Heberbiovac - HB (antihepatitis B) a la población hasta los 60 años de edad, según fue orientado por el Ministerio de Salud Pública en Cuba. El cual comenzó en el año 1992. ⁸

Entre los aspectos que se toman en cuenta para evaluar la eficacia de la vacuna están la durabilidad de la respuesta inmune post vacunal ⁹ mediante la persistencia de títulos de anticuerpos así como la presencia o ausencia de marcadores de infección del VHB.

Mediante este trabajo se quiso conocer si la vacunación con la vacuna Heberbiovac-HB (antihepatitis B) aplicada a niños nacidos de madres negativas para el HBsAg y portadoras de hepatitis B con sus hijos, cuyos nacimientos ocurrieron en el año 1994 y que recibieron el esquema de vacunación orientado en el Programa Nacional de Inmunización desde el año 1992, lograba niveles de protección adecuados y persistencia de los títulos de anticuerpos a 10 años de ocurrencia el evento.

MATERIAL y MÉTODO.

Diseño de estudio.

El diseño metodológico está basado en un estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo de corte longitudinal e intervencional.

Diseño de la muestra.

La muestra estuvo representada por el 50% del Universo (1001) 498 niños de 10 años vacunados con Heberbiovac- HB, matriculados en las Escuelas del municipio Consolación del Sur de la provincia de Pinar del Río, la cual tuvo un 11% de subestimación, asegurando de esta forma las posibles variaciones lógicas de lo calculado, para un error alfa de <1 así como el total de hijos y madres portadoras de Hepatitis B. 12, respectivamente, cuyos nacimientos ocurrieron durante el año 1994. Para la selección se tuvieron en cuenta los 10 Consejos Populares, donde se encuestaron los niños de 5to grado con 10 años cumplidos y esquema de vacunación completo. Se consideró a través de consulta de expertos que la muestra estuviera constituida por niños pertenecientes a centros escolares semi-Internos, tomados al azar, (Cumpliendo principios éticos) lo cual permitió conocer una representatividad de todos los Consultorios del Médico y la Enfermera de la Familia (Equipo Básico de Salud), hijos de madres trabajadoras.

Diseño Metodológico.

Para registrar la presencia de Títulos de Ac y cuantificación de HBsAg, en niños, niñas de 10 años y madres portadoras de hepatitis B vacunados con Heberbiovac HB (antihepatitis B), previo consentimiento informado de los padres, madres o tutores de los pesquisados, se procedió a la extracción de 2 ml de sangre de la vena ante-cubital; el método utilizado fue inmunoenzimático (ELISA), tipo sandwich para cuantificar anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (anti - HBs) ^{10,11} y llevado a cabo por el Departamento de Hepatitis B. del Centro Nacional de Genética Médica Ciudad Habana, considerándose protegidos los individuos cuyos resultados eran ≥ 10 UI/L, Hiperrespondedores ≥ 100 UI/L y No Seroprotegidos cuando los títulos eran < 10 UI/L. Para los individuos que resultaron No seroprotegidos se les aplicó un refuerzo vacunal de 10 microgramos de la vacuna Heberbiovac- HB (dosis pediátrica) por vía IM y 20 microgramos de la vacuna Heberbiovac- HB (dosis de adulto) por vía IM. La evaluación de niveles de títulos de Ac se efectuó pasados 15 días de administrado el búster.

Elaboración y análisis estadístico.

Los datos primarios fueron tomados de la encuesta, tarjetas de vacunación, Carné de Identidad, Historia Clínica individual y familiar; además informes recibidos del Médico y Enfermera de la Familia, los padres, madres o tutores, y base analítica de laboratorio. Se empleó estadística descriptiva como porcentajes, medidas de tendencia central (media aritmética y media geométrica), medidas de dispersión o variabilidad (desviación estándar y coeficiente de variación). Los datos fueron procesados en base de datos electrónica, utilizando diferentes programas en dependencia de las necesidades de cálculo. Se utilizó la prueba de X^2 de McNemar para comparar frecuencias en muestras dependientes, o la prueba no paramétrica del signo para comparar variables cuantitativas en muestras dependientes. Se utilizó el cálculo del OR (Odds Ratio) como medida de asociación y su intervalo de confianza y la fortaleza de asociación mediante la prueba de X^2 .

RESULTADOS

De las 510 parejas madre e hijos, los niños de 10 años 498/100 resultaron negativos. **(Fig. 1)** Las madres representaron el 2,35 % con positividad del HBsAg durante el embarazo, de ellas sólo 3 quedaron como positivas, lo que representa el 25,0% y el 0,58% de los 510 individuos examinados, donde la vía de transmisión según encuesta aplicada fue post-transfusional 2 de ellas, y 1 por punción con agujas contaminadas, que resultó ser positiva en el estudio y no seguida por la consulta de Gastroenterología, por estar considerada como negativa para el HBsAg; las 2 que fueron contaminadas por transfusiones sanguíneas están clasificadas como asintomáticas por el Grupo Provincial de Gastroenterología.

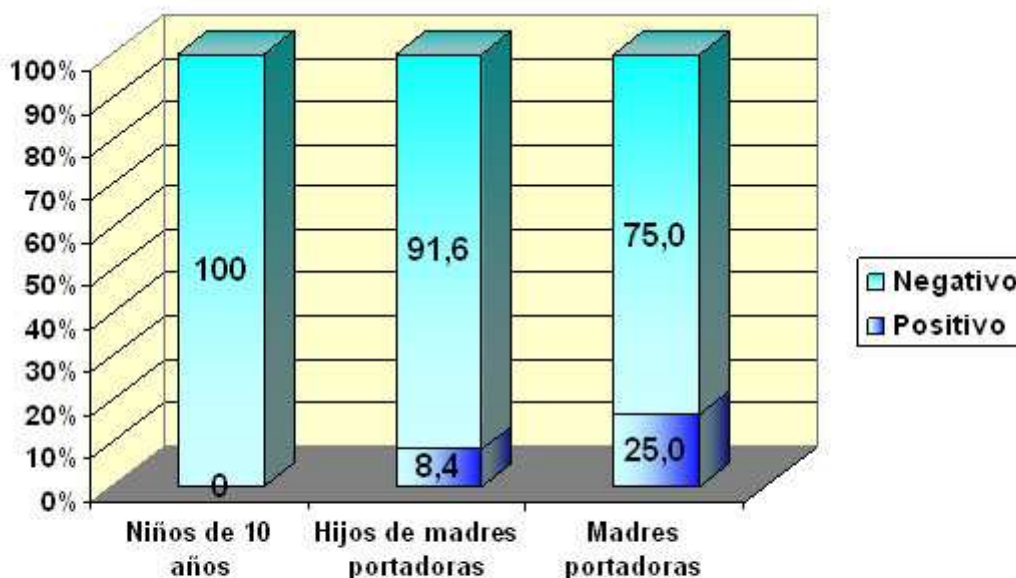


Fig.1. Resultados del HbsAg según individuos estudiados N=522. Consolación del Sur. Año 2004.

De los niños estudiados sólo fue positivo 1, (0,1 %) quien se mantiene con Hepatitis B crónica atendida por el Grupo de Gastroenterología en la Unidad Pediátrica Provincial y coincidía con que su mamá era y es positiva para el HBsAg. Esta misma madre aportó otro niño con HBsAg positivo que fue estudiado durante este trabajo, atendido de igual forma por el grupo de Gastroenterología Pediátrica y son los únicos niños detectados con HBsAg positivo en el Municipio de Consolación del Sur después de la aplicación de la vacuna Heberbiovac HB.

De los 11 niños hijos de madres reportadas como portadoras y que fueron negativos al HBsAg, los cuales habían recibido el esquema de vacunación de 0-1-2-12 en el momento del estudio, antes del refuerzo vacunal el 27,2% resultaron No seroprotectidos y el 72,8% Protegidos, y de estos últimos el 45.4 % fue clasificado como Hiperrespondedores. Después del refuerzo vacunal, el 100% resultó Protegido y de ellos un 72,7% pasó a la categoría de Hiperrespondedores. Las diferencias resultaban significativas **(Fig.2)** ($X^2_{MN} (B/C) = 6.13$; gdl = 1; $p = 0.0133$).

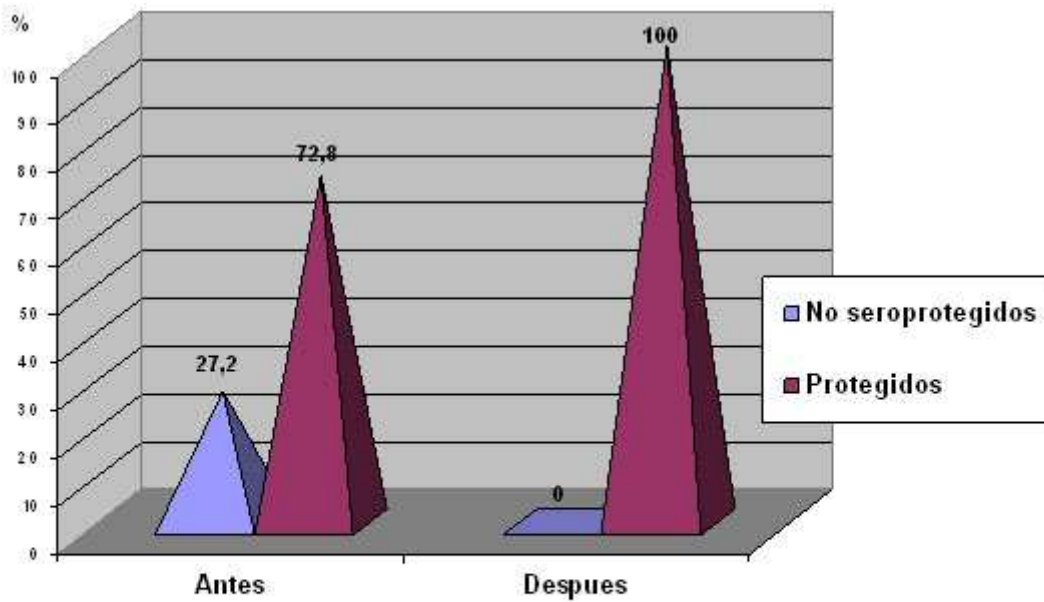


Fig. 2 Respuesta inmune en hijos de madres portadoras de Hepatitis B. antes y después del Búster. Consolación del Sur. Año 2004.

Al total de madres reportadas como portadoras de Hepatitis B cuyos partos ocurrieron en el año 1994 y fueron negativas para el HBsAg, (9/12) se les aplicó el refuerzo de la vacuna Heberbiovac HB. A las que obtuvieron títulos de Ac por debajo de 10UI/L, con la dosis de adulto de (20 microgramos), (**Fig. 3**) Resultó que, antes del refuerzo vacunal, el 40% no estaba seroprotectida, el 60% si lo estaba, con un 30% de Hiperrespuestas. Después de aplicado el refuerzo vacunal, es decir, pasados 15 días, los títulos de Ac. en ellas pasaron a un 100% de seroprotección y el 50 % se reportó como Hiperrespondedoras. Estas diferencias resultaban significativas ($X^2_{MN} (B/C) = 4.17$; gdl = 1; $p = 0.04$).

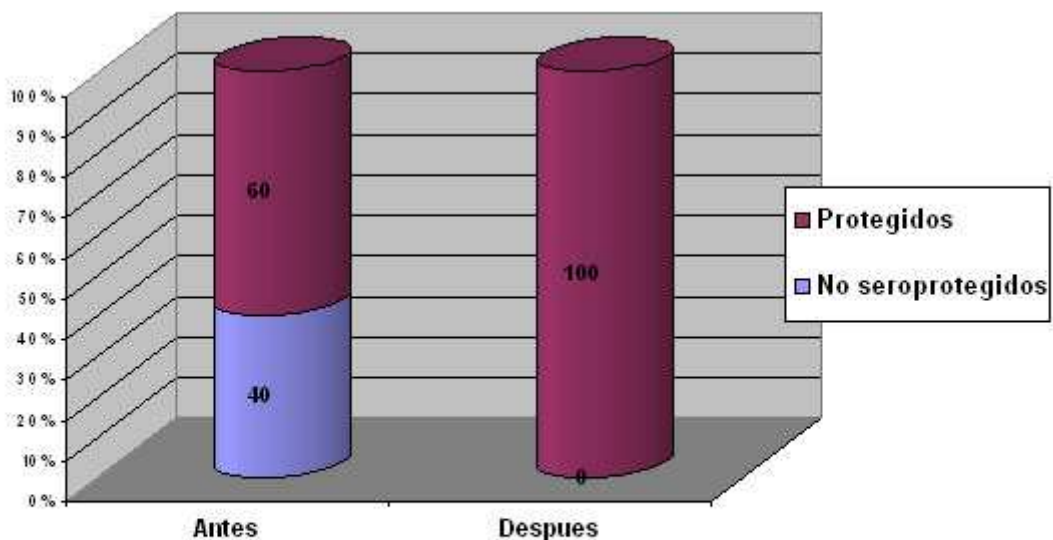


Fig. 3 Respuesta inmune en madres portadoras de hepatitis B antes y después del búster. Consolación del Sur. Año 2004.

DISCUSIÓN

La posibilidad de eliminar la hepatitis B como enfermedad para el hombre a largo plazo o lograr al menos su reducción en un periodo más breve constituye una aspiración que puede ser lograda mediante una estrategia que combine vacunas seguras, inmunogénicas y eficaces con la inmunización de los grupos cuya protección tenga más impacto en el control de la enfermedad¹² Por ello la inclusión de la vacunación antihepatitis B en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en cualquier país requiere del control de su ejecución y la evaluación de sus bondades. Uno de los aspectos que resulta de interés cuando se evalúa el impacto del programa es su cobertura, pues ello mide la eficiencia de la red sanitaria implicada en la administración del producto vacunal que incluye en Cuba, unidades hospitalarias y servicios de la atención primaria de salud, por ende, los resultados obtenidos en este trabajo donde se demostró que el total de los niños hijos de madres negativas para el VHB fueron negativos para el HBsAg pasado 10 años de aplicado el esquema de 0-1-6 meses vacunados con la vacuna Heberbiovac-HB de producción cubana y que se incluyó en el Programa Nacional de inmunización (PNI) desde el año 1992.

En cuanto al número de madres estudiadas como positivas para el HBsAg durante el embarazo que fue el 2.35%, partiendo de lo informado y eliminada la posibilidad de problemas técnicos, (coincidiendo con el rango esperado para esa época en nuestro medio). A los 10 años, el 25,0 % de ellas se mantenía como positivo, correspondiéndose estos hallazgos con lo señalado en la literatura¹³ en cuanto a la evolución por posible transmisión horizontal en particular post-transfusional.¹⁴ El virus que infectó a una de las mamás tiene un alto poder de transmisión, pues se encontró por parte de los investigadores que otro hijo también es portador de este virus, de manera tal que es por ello que la muestra quedó conformada por 498 niños hijos de madres HBsAg negativos, tanto durante el embarazo y en la actualidad.

La muestra representa el 50% de los nacimientos del año 1994. Si bien se conoce que en ocasiones la concentración del virus está por debajo del rango de sensibilidad del método analítico, lo que nos alerta a mantener vigilancia en este sentido.

De igual forma, al analizar los resultados obtenidos con los hijos de madres reportadas como portadoras cuyos nacimientos ocurrieron durante el año 1994, y que para el HBsAg fueron negativos, se evidencia la calidad de la vacuna cubana Heberbiovac-HB, ya que antes del refuerzo un por ciento bajo no estaban protegidos y después del refuerzo vacunal el 100% resultaron seroprottegidos con un elevado por ciento de ellos en la categoría de hiperrespondedores. Estos resultados dejan claridad de la respuesta inmunológica al aplicar el esquema de 0-1-2-12 meses, lo que se manifestó acorde con la memoria inmunológica típica de respuesta secundaria, observada de igual manera en los niños hijos de madres negativas para el HBsAg. Por otra parte, sería beneficioso analizar el grado de exposición de estos niños de acuerdo con el grado de antigenemia en las madres lo que recomendamos para trabajos futuros.

A los niños que formaron parte del estudio se les aplicó la vacuna monovalente, con muy buenos resultados obtenidos antes y después del refuerzo vacunal, mostrando el esfuerzo que realizan las autoridades sanitarias en Cuba para el logro de los indicadores de salud en la reducción y erradicación de las enfermedades prevenibles por vacunas y dentro de ellas la hepatitis B.

Los resultados obtenidos coinciden con Cooper y otros (año 2001) que sugieren que la dosis de la vacuna para la prevención de la hepatitis B cuando se utiliza la vacuna pentavalente puede fallar, además consideran que los esfuerzos para prevenir el virus de la hepatitis B perinatal deben ser programáticos y disponibles mediante pesquisa universal del HBsAg prenatal y la inmuno-profilaxis a los recién nacidos de alto riesgo.¹⁵

Otros autores estudiaron la presencia de genes mutantes en el ADN en niños positivos para el HBsAg donde encontraron que ha sido confirmada y gradualmente ha ido aumentando de 7.8% antes de la vacunación a 23.1 % 15 años mas tarde.¹⁶

También resultó interesante que el comportamiento de la seroprotección en las madres que fueron reportadas como positivas al HBsAg y que después del parto en el seguimiento evolutivo se obtuvieron resultados negativos, partiendo de lo informado y eliminando problemas técnicos, se pudo apreciar que una vez más se evidenció la eficacia de la vacuna contra la Hepatitis B, ya que en estas madres un escaso por ciento tenía aplicado el esquema de 0-1 meses y el resto el esquema de 0-1-6 meses; no obstante, se manifestó en ellas la memoria inmunológica de respuesta secundaria al igual que el resto de los individuos estudiados. Es importante señalar que a estas madres se les debió haber efectuado el anti- HBC con la finalidad de corroborar el diagnóstico con más severidad.

Estudiosos de la Hepatitis B recomiendan la administración materna de HBIG en el tercer trimestre del embarazo, ya que comprobaron mediante evaluación que es efectiva en la prevención fetal intrauterina a la infección del virus de la hepatitis B en mujeres embarazadas con HBsAg positivo e incrementa la respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B en los niños nacidos de portadoras.¹⁷

Mediante esta investigación hemos podido comprobar la efectividad y calidad de la vacuna Heberbiovac-HB de producción cubana que ha demostrado una elevada inmunogenicidad y durabilidad, diagnosticada a través de la cuantificación de títulos de Ac, pasados 10 años de aplicado el esquema de vacunación de 0-1-6 meses y 0-1-2-12 meses orientado para dar cumplimiento al Programa de Inmunización en Cuba desde el año 1992. A partir de los elementos analizados se concluye que: Los hijos de madres no portadoras del virus de la hepatitis B, resultaron negativos para el HBsAg en su totalidad, pasados 10 años de aplicado el esquema de vacunación de 0-1-6 meses; de los hijos de madres reportadas como positivas para el VHV, en igual período, sólo una se mantuvo como positiva para el HBsAg; En los hijos de madres portadoras del VHB que resultaron negativos para el HBsAg, se comprobó la calidad de la vacuna Heberbiovac-HB con esquema de 0-1-2-12 meses, evidenciado por una magnífica memoria inmunológica de respuesta secundaria post refuerzo. Las madres reportadas como positivas para el VHB, durante el año 1994 en el municipio Consolación del Sur, sólo un pequeño porcentaje se mantienen como positivas para el HBsAg pasados 10 años y el total de ellas está en la categoría de asintomáticas. Se comprobó que las madres reportadas como positivas para el VHB en el año 1994 y que en el estudio resultaron negativas para el HBsAg, después el búster, la memoria inmunológica de respuesta secundaria fue magnífica en su totalidad, a pesar de que el esquema de vacunación con Heberbiovac HB en alguna de ellas fue irregular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Alter J, Mast E. the Epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am.* 1994; 23:437-55.
- 2- WHO. Prospect of control of hepatitis. *Post Grad Med J* 1987; 63:1-200.
- 3- Ramírez V, González A. Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna cubana recombinante anti- hepatitis B Heberbiovac HB en población de América, Europa, Asia y África. Heberbiovac HB. Caracterización general. En Registro de la vacuna cubana anti- hepatitis B. La Habana; 1995.p.43-49.
- 4- Margolis H, Alter M, Hadler S. Viral hepatitis B: evolving epidemiology and implication of control. *Semin liver Dis.* 1991; 11:84-7.
- 5- Pan American Health Organization (PAHO). Hepatitis B Epidemiology in America. Washintong DC; 1996.p.73-85.
- 6- Cuba. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Estadística. Informe anual de estadísticas vitales. Ciudad de la Habana: MINSAP; 2006.
- 7- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología Controles de foco en la Atención Primaria de Salud. Ciudad de la Habana; 2007
- 8- Anna S. Treatment of chronic hepatitis B. En: American Association for the study of liver disease. Postgraduate course test book. Chicago, Illinois: 1994.p.47-61.
- 9- Espinal C, Noguera M, Olaya P, Ramírez M, Torres D, González GA, et al. Análisis de los estudios sobre la inmunogenicidad, efectividad y evaluación del impacto de la vacunación contra la hepatitis B con la vacuna cubana ADN recombinante. *Rev Panam Infectol.* 1998; 2(2):76-90.
- 10- González Griego A, Alerm G, Vega A, Ramírez A. V. Cuantificación del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en muestras biológicas con fines asistenciales y preparativos. *Biotecnología Aplicada.* 1993 10:104
- 11- Ramírez Albajés V, González Griego A. Método inmunoenzimático para la cuantificación de anticuerpos anti-HBs. *Biotecnología Aplicada.* 1993 10:102
- 12- OMS. Avances en la lucha contra la hepatitis B. *Rev. Panam Salud Pública.* 1997; 1:333-4.
- 13- El-Zaatari M, Kazma H, Naboulsi-majzoub M, Haidar M, Ramlawi F, Mahfoud Z, Ramia S. Hepatitis B virus AND in serum of `anti-HBc only'-positive healthy Lebanese blood donors: significance and possible implications. *J HospInfect.* 2007 May 29; [Epub ahead of print]
- 14- Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab med.* 2007; 131(5):702-7.
- 15- Cooper A, Yusuf H, Rodewald L, Malik T, Pollard R, Pickering L. Attitudes, practices, and preferences of pediatricians regarding initiation of hepatitis B immunization at birth. *Pediatrics* 2001; 108(0).
- 16- Vildozola H. Vaccination against Hepatitis B: 20 years later. *Rev Gastroenterol Peru.* 2007; 27(1):57-66.

17- Xiao XM, Li Az, Chen X, Zhu YK, Miao J. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2007; 96(3):167-70.

Recibido: 25 de Octubre de 2007.

Aprobado: 29 de Julio de 2008.

Dra. Emilia Rosa Rieumont. Calle 72 No.5504 e/ 55 y 57 Consolación del Sur. Pinar del Río. Teléfono 812148. E-Mail: emiliarosa@fcm.pri.sld.cu