

Respuesta inmune post vacunación para la hepatitis B y tuberculosis en niños de 10 años. Consolación del Sur

Immune response after vaccination for hepatitis B and tuberculosis in children under 10, Consolación del Sur

Emilia Rosa Rieumont¹, Antonio M. González Griego², Victoria Ramírez Albajés³, José G. Sanabria Negrín⁴, Maria Gloria Lugo Rosa⁵.

¹ Profesora Consultante. Dra. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna"

² Profesor Consultante. Dr.C. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana.

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

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

⁵ Dra. MSc. en Epidemiología. Escuela Nacional de Salud.

RESUMEN

En Cuba, el control de las enfermedades infecciosas constituye una de las estrategias priorizadas del Ministerio de Salud Pública, y en aquellas que para su prevención y erradicación existen vacunas con eficacia y calidad probada, de manera sistemática se orienta conocer su inmunogenicidad mediante estudios longitudinales e intervencionales. En este estudio se incluyeron la antihepatitis B y el BCG; ambas vacunas forman parte del Programa Nacional de Inmunización. Se evaluó la respuesta celular mediante método Inmunoenzimático (ELISA) para la antihepatitis B y observación de la huella para el BCG, a 498 niños de 10 años nacidos en el año 1994, pertenecientes al municipio Consolación del Sur, en la provincia de Pinar del Río, que habían recibido el esquema propuesto para ambas

vacunas en la infancia. Se determinó que existió asociación en la respuesta inmune para ambas vacunas pasados 10 años de aplicadas. El normo peso al nacer tuvo un efecto protector para la respuesta inmune del BCG; sin embargo, para la antihepatitis B y el bajo peso al nacer se observó una alta significación estadística en aquellos que no alcanzaron valores de Seroprotección. No obstante, se comprobó la calidad de las vacunas estudiadas, evidenciado por la ausencia de marcadores de infección para ambas enfermedades.

Palabras Clave: Enfermedades infecciosas/ epidemiología; bcg y antihepatitis b/ vacunas; respuesta inmune/ inmunología; programa nacional de inmunización/ prevención y control

ABSTRACT

Controlling infectious diseases constitutes one of the top priorities of the Ministry of Public Health in Cuba, and in those diseases that there is an efficient vaccine for prevention and complete elimination, knowing its immunogenicity is oriented by means of interventionist and lifetime research. In this study both, antihepatitis B and BCG were included, constituting also part of the National Program of Immunization. In this study, the cell response was evaluated by means of the immunoenzymatic method (ELISA) for antihepatitis B, and the observation of scar or trace for BCG in 498 children born in 1994 and living in Consolación del Sur, Pinar del Río province, that had previously received a scheme for both vaccines during their childhood. Associations in immune responses for both vaccines were determined after 10 years. Newborn with normal weight had a protection effect for BCG immune response, however, for antihepatitis B and low weight newborn, a high statistical significance was observed in those that did not get Seroprotection levels. Despite of this, the quality of the vaccines was proved, evidenced by the absence of infection markers for both diseases.

Key Words: Infectious diseases/ epidemiology; bcg and antihepatitis b/ vaccines; immune response/ immunology; national program of immunization/ prevention and control.

INTRODUCCIÓN

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, ¹ este fue el primer producto ADN recombinante autorizado para ser utilizado en humanos. La vacuna con el Bacilo Calmette-Guérin contra la tuberculosis se introdujo en el año 1927, utilizada en muchos países del mundo con efectividad para el control de la enfermedad. ²

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. 2006³ y desde hace 15 años inmuniza a todos los recién nacidos con la vacuna antihepatitis B, obtenida por la tecnología del ADN recombinante producida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (Heberbiovac- HB) que ha demostrado ser segura e inmunogénica.⁴ Entre los aspectos que se toman en cuenta para evaluar la eficacia de la vacuna está la durabilidad de la respuesta inmune post vacunación⁵ para la hepatitis B; se evalúa mediante la persistencia de títulos de anticuerpos así como la presencia o ausencia de marcadores de infección del VHB.

Para la vacunación del BCG la respuesta inmunológica post-vacunación de expresión humoral se evalúa a través de la presencia de la huella del BCG, además la presencia o ausencia de marcadores de la infección para la tuberculosis.

Mediante este trabajo se quiso conocer si la vacunación con la vacuna Heberbiovac HB (antihepatitis B) aplicada a niños cubanos como parte del Programa Nacional de Inmunización, lograba niveles de protección adecuados y persistencia de los títulos de anticuerpos a 10 años de aplicado el esquema de vacunación así como observar la presencia o no de la huella del BCG, tomando como objeto de estudio a niños de 10 años que pertenecen al municipio de Consolación del Sur en la provincia de Pinar del Río y que recibieron el esquema completo de tres dosis de la vacuna Heberbiovac-HB (0-1- 6 meses) y la vacunación del BCG (0,05 ml) al nacimiento.

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. Y BCG en la infancia, matriculados en las escuelas del municipio Consolación del Sur de la Provincia de Pinar del Río la cual tuvo un 11% de sobrestimación, asegurando de esta forma las posibles variaciones lógicas de lo calculado. Con un error alfa de <1 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 para ambas vacunas. 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.

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, considerándose Seroprotegidos los estudiados cuyos resultados eran ≥ 10 UI/L, Hiperrespondedores ≥ 100 UI/L y no Seroprotegidos cuando los títulos de Ac, fueron < 10 UI/L. Y para el BCG aquellos niños que mediante la observación de la región deltoidea izquierda presentaran o no la huella del BCG.

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, el cálculo del OR como medida de asociación y su intervalo de confianza, así como la fortaleza de asociación mediante la prueba de X^2 .

RESULTADOS

En cuanto a la distribución de los niños inmunoprotegidos contra la tuberculosis y contra la hepatitis B se encontró que 370 escolares (74,3%) presentaban nódulo vacunal del BCG, de ellos, 241 estaban seroprotegidos o eran hiperrespondedores, para un 65.1%; y el 25.9 % restante estaban en los No seroprotegidos, mientras en ausencia del nódulo vacunal del BCG, de 128 (25,7%) solamente 20 niños, es decir, el 4.0% pertenecían a las categorías de Seroprotección e Hiperrespuestas, estando el 21.7 % en los No Seroprotegidos. **(Fig.1)** Las diferencias resultaban altamente significativas ($X^2 = 93.46$; gdl = 1; $p = 4.1 \times 10^{-22}$) a favor del incremento de la seroprotección entre los niños que tenían el nódulo del BCG. Dicho de otra manera, cuando no se encontraba el nódulo había un incremento de niños no seroprotegidos contra la hepatitis B.

Tabla 1. Peso al nacer y huella del BCG en niños de 10 años. Consolación del Sur. Año 2004

Peso al nacer	BCG					
	Sin Huella		Con Huella		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
B. Peso	45	9,0	45	9,0	90	18,0
N. Peso	91	18,3	317	63,7	408	82,0
Total	136	27,3	362	72,7	498	100,0

OR = 0.29; IC 95 % OR = 0.17 - 0.47; $X^2 = 28.49$; gdl = 1; $p = 0.0000001$

Fuente: Encuesta

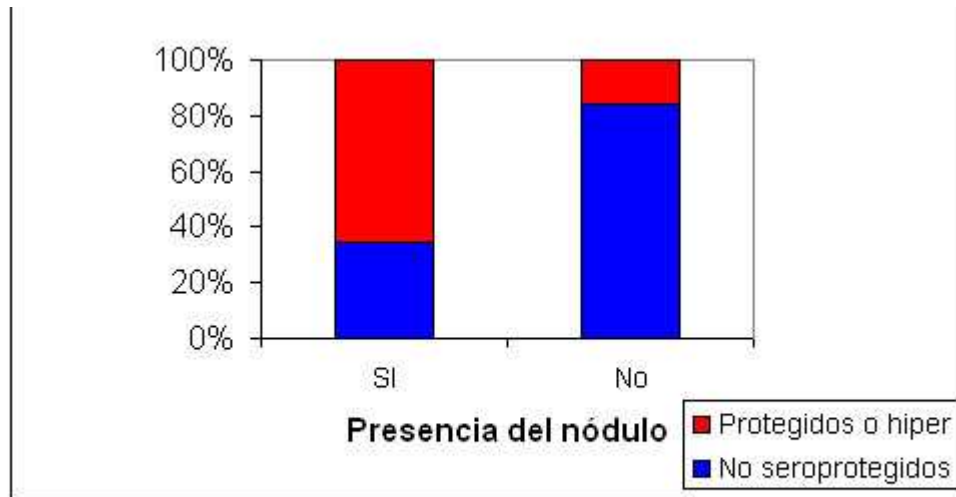


Fig. 1 Presencia del nódulo del BCG y seroprotección contra la hepatitis B.

Al analizar la asociación entre el peso al nacer y la presencia o no de la huella del BCG se encontró que el factor de normo peso al nacer era un protector (OR = 0.29; IC 95 % = 0.17 _ 0.47; $X^2 = 28.49$; gdl = 1; $p = 0.0000001$)

Tabla 2. Distribución de los niños no seroprotectidos a los 10 años según el peso al nacer y huella del BCG.

Peso al nacer	BCG					
	Sin Huella		Con Huella		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
B. Peso	35	14,8	40	16,9	75	31,6
N. Peso	73	30,8	89	37,6	162	68,4
Total	108	45,6	129	54,4	237	100,0

Fuente: Primaria y Centro Nacional de Genética.

La relación entre el peso al nacer y la huella del BCG en los niños no seroprotectidos a los 10 años, si bien había 129 niños con huella de la vacunación con BCG (54.4 %), este porcentaje no difería del esperado por hipótesis nula (50 %) ($X^2 = 1.86$; gdl = 1; $p = 0.17$), y además no se encontró asociación entre las dos variables examinadas ($X^2 = 0.05$; gdl = 1; $p = 0.82$).

Tabla 3. Peso al nacer de los escolares y categoría inmune contra la HB.

Consolación del Sur, 2004

Categorías	PESO AL NACER					
	Bajo peso		Normo		Total	
	No	%	No	%	No.	%
No Seroprotegidos	75	15,1	162	32,5	237	47,6
Protegidos	15	3,1	246	49,3	261	52,4
Subtotal	90	18,1	408	81,6	498	100,0
De ellos:						
Hiperrespondedores	1	0,2	46	9,2	47	9,4

Fuente: Centro Nacional de Genética Médica.

Con relación al peso al nacer la seroprotección entre los niños que fueron bajo peso al nacer había un mayor porcentaje de no seroprotegidos ($75/90 = 83,3\%$), mientras entre los que fueron normo peso, el mayor porcentaje era de protegidos ($246/408 = 60,2\%$, y los hiperrespondedores aumentaban también ($46/408 = 11,3\%$).

Estas diferencias propiciaron muy alta significación estadística ($X^2 = 56,27$; gdl = 1; $p = 6,3 \times 10^{-14}$)

DISCUSIÓN

Resultó interesante la existencia de una magnífica asociación entre las características de respuesta inmune frente a las dos primeras vacunas a las cuales se enfrentan las niñas y los niños desde su nacimiento, BCG, evidenciada por la presencia de la huella vacunal y anti-hepatitis B, que se mide a través de los niveles de títulos anticuerpos. Estos resultados a 10 años de aplicadas ambas vacunas nos permiten generalizar sobre uniformidad de respuesta frente a dos inmunógenos bioquímicamente diferentes y número de dosis que también difieren.

Este tipo de estudio fue iniciado desde hace algunos años por Glez Griego y Col, manteniéndose esta línea de investigación durante varios cursos en pre y postgrado en el Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana, sobre todo en estudiantes de Medicina de las distintas facultades docentes, incluyendo estudiantes de otros países,⁶ de manera que algunos de estos resultados ya se han aplicado en las áreas de docencia y asistencia médica.⁷ La metodología de estudio es recomendada por su factibilidad y gran valor diagnóstico en cuanto a la capacidad de respuesta inmune, aspecto éste que como se ha señalado anteriormente, no es de fácil aplicación e interpretación aún en centros muy especializados. En Río de Janeiro en el año 2005 un grupo de investigadores reportan en su estudio que la respuesta inmune celular y humoral aumenta en vacunas que utilizan proteínas recombinantes para BCG y HBsAg.⁸

Artan y otros, comprobaron que la aplicación de la primera dosis de la vacuna antihepatitis B y BCG no influyen en los niveles de títulos de anticuerpos; recomendando que pueden aplicarse simultáneamente, lo cual fue comprobado al mes y al año de terminado el esquema.⁹

Las diferentes literaturas revisadas coinciden con la aplicación del esquema de vacunación orientado por el Ministerio de Salud Pública en Cuba, acción de salud que es de estricto cumplimiento en las salas de cuidados perinatales por el personal de enfermería bajo las orientaciones del personal médico.

Otra investigación realizada en el Departamento de Higiene y Microbiología de la Universidad de Palermo, Italia a 88 niños adoptados internacionalmente de diferentes países; el 98 % de ellos procedían del este de Europa, a los cuales se les aplicó una evaluación del estatus de inmunización, donde para el BCG detectaron que de ellos el 67.1 % tenían huella de la vacuna. A los que no tenían huella del BCG, se les realizó la prueba de Mantoux y el 30.4 % fueron tuberculina positivos con diagnóstico de tener infección de tuberculosis latente.¹⁰

Contrariamente, en Cuba, a pesar de los resultados obtenidos en la investigación de niños que no se les observó la huella del BCG, el Programa para la prevención de la tuberculosis que se lleva a cabo para el control de la enfermedad nos permite plantear que aunque estos niños hubiesen estado en contacto con la enfermedad en algún momento de sus vidas, aspecto que fue corroborado en el estudio; a ellos se les habría aplicado la quimioprofilaxis orientada para el seguimiento de los contactos de TB; cumplimentando las acciones de protección y seguridad que se lleva a cabo en Cuba con la población infantil, por lo que podemos aseverar que ninguno de los estudiados en la muestra objeto de estudio padecía de tuberculosis; aunque los resultados obtenidos nos alerta a sugerir un estudio longitudinal e individualizado para intervenir oportunamente en consecuencia con los hallazgos que se obtengan en ellos y otras poblaciones.

Los resultados obtenidos para el bajo peso al nacer y la presencia de la huella del BCG se evidenció en la muestra estudiada que el normo peso tuvo un comportamiento protector.

En un estudio de inmunización a niños pre-término y bajo peso al nacer en cuanto a la vacunación con el BCG recomiendan mantener la vacunación con el mismo programa activo de inmunización que en los recién nacidos a términos y con peso al nacer normal.¹¹

Otros autores consideran que a pesar de las escasas publicaciones acerca de la inmunización en prematuros y bajo peso, ocasionalmente son encontrados niños incompletamente inmunizados o atrasados en sus inmunizaciones.¹²

En las literaturas revisadas se reporta que en Río de Janeiro, año 2005, un colectivo de investigadores plantea que la inmunización de los niños extremadamente prematuros con muy bajo peso al nacimiento, es un enorme desafío para los pediatras porque hay deficientes conocimientos sobre la eficacia de la respuesta inmune y las reacciones indeseables.^{11,9}

Por otra parte, se sugiere que las gestantes pre-término que aportan bajo peso al nacimiento, no deben ser consideradas como factor de riesgo cuando los recién nacidos están clínicamente estables para acometer la inmunización, estos niños deben ser inmunizados a la misma edad cronológica que los a término.¹¹

En Cuba, para dar cumplimiento al Programa Nacional de Inmunización, se mantiene un control estricto acerca de los factores de riesgo que afectan el comienzo de la inmunización en los recién nacidos bajo peso, lo cual es monitoreado en el terreno con adecuado seguimiento por la consulta de Puericultura en el nivel primario de atención médica, aspecto este que fue comprobado en el estudio, ya que el total de los encuestados estaban vacunados contra la tuberculosis, a pesar de haber estado reportados como bajo peso al nacimiento, independientemente de la fecha en que comenzó su aplicación.

En los niños que la respuesta inmune contra la hepatitis B resultó de No seroprotección pasados 10 años de aplicado el esquema de 0-1-6 meses, en relación con la presencia de la huella del BCG y peso al nacer, para esta investigación el comportamiento de las variables fue de no asociación, lo cual podría estar evidenciado por los planteamientos de autores que consideran que el bajo peso al nacer no constituye un factor de riesgo para la aplicación de la vacuna del BCG, cuando se diagnostique que el recién nacido se encuentre clínicamente estable.¹¹

En Cuba es de estricto cumplimiento para los niños y las niñas que no han alcanzado el peso establecido así como la autorización pediátrica, cuando clínicamente existe alguna contraindicación para la aplicación de cualquier vacuna orientada en el Programa Nacional de Inmunización y muy especialmente, las que están incluidas en las primeras horas de vida de los recién nacidos (BCG y HB) ,⁴ aspecto este que fue cumplido en los individuos encuestados para esta investigación.

Contrariamente para la vacuna anti-hepatitis B algunos autores sugieren en recién nacidos bajo peso deben administrarse 4 dosis o aplicar dosis de refuerzos; además se recomienda monitorear la respuesta inmune hasta los 9 meses.^{13,14, 15}

Por lo que concluimos que existió similitud para las vacunas BCG y HB en cuanto a la respuesta inmune a 10 años de aplicado el esquema de vacunación en la infancia para ambas vacunas, el bajo peso al nacer para el BCG tuvo un comportamiento protector. Y para la antihepatitis B se mostraron resultados altamente significativos en los niños y las niñas que alcanzaron valores de No Seroprotección y bajo peso al nacer. Finalmente se comprobó para ambas vacunas que la respuesta inmune fue excelente de acuerdo a la caída normal de títulos de anticuerpos para la Antihepatitis B, y para el BCG, representada la respuesta humoral a través de la huella, además los resultados obtenidos en este estudio evidenciaron que ninguno de los niños y las niñas fueron portadores de marcadores de la infección, pasados 10 años de haber sido vacunados contra la hepatitis B y tuberculosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Prospect of control of hepatitis. Post Grad Med J. 1987; 63: 1-200.
2. Cuba, Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Estadística. Informe anual de estadísticas vitales. Ciudad de la Habana: MINSAP; 2006.
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa Ampliado de Inmunización. Ciudad de La Habana; 1992.

4. 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.
5. Glez Griego A., y Col. Características Cualitativas de la huella BCG en recién nacido, niños de quinto año de vida y estudiantes de medicina de la facultad de Ciencias de la salud de la UTA. Premio "Alcides Carrión", Asociación de facultades Ecuatorianas de Ciencias Médicas y de la Salud. Ecuador; 2005.
6. 7 -González Griego A, Ramírez Albajés V, González Ramírez V: E: González Ramírez G, Acosta Acosta J, García Castillo E. Características morfológicas de la huella del BCG en estudiantes de Medicina. Rev Habanera de Ciencias Médicas. 2006. Disponible en: <http://www.ucmh.sld.cu/rhab/vol 5- n 1/ rhcm 04106>.
7. 8- Rezende CA, De Moraes MT, De Souza Matos DC, McIntoch D, Armoa GR. Humoral response and genetic stability of recombinant BCG expressing hepatitis B surface antigens J Virol Methods. 2005; 125(1):1-9.
8. 9-Artan R, Erol M, Velipasaoglu S, Yegin O. Turkey. The effect of on current
9. use of hepatitis B and Bacille Calmette-Guerin vaccination on anti-hepatitis B
10. Response. Saudi Med J. 2004; 25(12): 1939-42.
11. - Viviano E, Cataldo F, Accomando S, Firenze A, Valenti RM, Romano N. Immunization Status of Internationally Adopted Children in Italy. Vaccine. 2006; 24(19):4134-43.
12. Tavares EC, Ribeiro JG, Oliveira LA. Active and passive immunization in the extremely preterm infant J Pediatr (Rio J). 2005; 81(1 Suppl):S89-94.
13. Dennehy M, Williamson AL. Factors influencing the immune response to foreign antigen expressed in recombinant BCG vaccines. Vaccine. 2005; 23(10):1209-24.
14. Sadeck LS, Ramos JL. [Immune response of preterm infants to hepatitis
15. vaccine administered within 24 hours after birth][Article in Portuguese] J
16. Paediatr (Rio J). 2004; 80(2): 113-8.
17. Arora NK, Ganguly S, Agadi SN, Irshad M, Kohli R, Deo M, Paul VK, Deorari AK, Chellani H, Prasad MS, Sharma D. Hepatitis B immunization in low birthweight infants: do they need an additional dose? Acta Paediatr. 2002;91 (9):995-1001
18. Sood A, Singh D, Mehta S, Midha V, Kumar R. Response to hepatitis B vaccine in preterm babies. Indian J Gastroenterol. 2002; 21(2):52-4.

Recibido: 30 de Noviembre 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: emilia.rosa@fcm.pri.sld.cu.