

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

RESPUESTA POS-VACUNAL Y PERSISTENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN NIÑOS ASMÁTICOS Y NO ASMÁTICOS VACUNADOS CON HEBERBIOVAC-HB

Dra. Alina Alerm González, Dr. Antonio González Griego, Dra. Victoria Ramírez Albajés, Dra. Mahé Martínez Pérez, Dra. Sualy Sosa Rodríguez y Dr. Ángel Dacourt Flores

RESUMEN

Se estudió la presencia de los anticuerpos anti-AgsHB en 1 280 niños con edades entre 7 meses y 3 años, que recibieron la vacuna cubana antihepatitis B, Heberbiovac-HB al nacimiento, al mes y 6 meses de edad dentro del Programa Nacional de Inmunización en Cuba. Se determinó la presencia del AgsHB y se cuantificaron los anticuerpos en el suero mediante métodos ELISA *sandwich*, desarrollados y validados en el Laboratorio de Inmunología. Teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde el final de la vacunación, la muestra se dividió en 3 grupos: entre 7 meses y 1 año, entre 1 y 2 años, y entre 2 y 3 años. Ninguno de los niños presentó marcadores de infección y los porcentajes de seroprotección fueron 96,6 en el grupo de 7 meses a 1 año, y de 100 en los grupos de 1 a 2 y de 2 a 3 años. Los porcentajes de niños con cifras de anti-AgsHB superiores o iguales a 100 UI/L fueron de 93,1, 90,7 y 77,8, respectivamente. Las medias geométricas de anti-AgsHB fueron de 1 056, 699 y 483 UI/L para cada grupo. Se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de seroprotección, hiperrespuesta y medias geométricas de anti-AgsHB cuando se compararon estas variables entre niños con historia de asma bronquial (687,8, 620,2, y 402,9 UI/L) y otros sin este antecedente en los 3 grupos (1 341, 1 047,8, y 528,3 UI/L); las concentraciones fueron mucho más elevadas en los no asmáticos. Estos resultados podrían indicar que aún con antígenos *no alérgicos* se puede inducir una respuesta a predominio Th 2 en asmáticos y que por causa de la citofilia de las inmunoglobulinas de clase E los anticuerpos no son detectados, o bien que la respuesta es de hecho menor como consecuencia del carácter de disreactor de los asmáticos. Se concluye que la inmunogenicidad de la vacuna en una población abierta es comparable a la de los estudios controlados, y que no se necesita dosis de refuerzo al menos después de transcurridos 4 años de finalizado el esquema, si se tiene en cuenta la cinética de desaparición del anti-AgsHB. Se requiere un estudio controlado en poblaciones de asmáticos, que permita verificar los resultados obtenidos y darles explicación.

Descriptor DeCS: VACUNAS CONTRA HEPATITIS B/inmunología; ASMA/sangre; ANTIGENOS DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B/análisis; CAMPAÑAS DE VACUNACIÓN; PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN; CUBA.

La hepatitis viral B constituye un problema mundial de salud; en el mundo existen más de 300 000 000 de portadores crónicos del virus que la produce, el virus de la hepatitis B (VHB) que es el responsable a su vez, de más de 80 % de los casos de cáncer primario del hígado, y resulta uno de los escasos virus cuya relación con la aparición del cáncer en el hombre está demostrada.^{1,2}

La característica epidemiológica más importante de la enfermedad, que afecta su endemicidad y debe ser reconocida a la hora de desarrollar estrategias de prevención, es en primer lugar, el carácter asintomático de muchos de los infectados por el virus, así como la edad en la que se produce la infección, que a su vez se relaciona primariamente con la vía de transmisión del virus. La probabilidad de desarrollar las formas crónicas de la enfermedad es muy alta (70-90 %) si la infección se produce en edades tempranas de la vida, lo que a su vez incrementa la mortalidad.³ Es así que los esfuerzos para prevenir la hepatitis B deben estar dirigidos en gran medida a la población mundial más joven.⁴

La herramienta más simple e importante para prevenir y controlar esta enfermedad es la vacuna contra su agente etiológico. Su uso en cantidades suficientes y con estrategias apropiadas, permitirá a corto plazo una reducción de los niveles de infección por el VHB y, a largo plazo, podría permitir la eliminación de la hepatitis como enfermedad para el hombre.^{3,5}

Cuba posee una prevalencia de portadores crónicos del VHB entre baja e intermedia con variaciones regionales (0,8-1 %) (Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección Nacional de Epidemiología. La hepatitis B en Cuba. [Informe anual]. La Habana, 1998) y desde hace 5 años inmuniza a todos sus recién nacidos con la vacuna antihepatitis B de subunidades, ob-

tenida por la tecnología del ADN recombinante producida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (Heberbiovac-HB), que ha demostrado ser segura e inmunogénica. El éxito de la vacunación en lo que respecta a protección, radica en que la respuesta sea intensa y duradera, y se acepta como protectora una concentración de anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-AgsHB) de al menos 10 UI/L.⁶ Uno de los retos impuestos a los programas de vacunación en los países donde la vacuna antihepatitis B forma parte del Programa Ampliado de Inmunización, consiste en evaluar si se reproducen los resultados obtenidos en los estudios controlados cuando se superponen las condiciones de trabajo en el terreno; y si los niveles de anticuerpos persisten por largos períodos después de culminado un esquema completo de 3 dosis. Mediante este trabajo se quiso conocer si la vacunación con la vacuna Heberbiovac-HB aplicada a niños cubanos como parte del Programa Nacional de Inmunización antihepatitis B lograba niveles de protección adecuados y persistencia de los anticuerpos al menos 3 años después de terminado el esquema. Asimismo se evaluó si algunos factores conocidos como modificadores de la respuesta inmune podrían influenciar en la respuesta en los niños estudiados.

MÉTODOS

Muestra: Se estudiaron los sueros de 1 280 niños que concurrieron a los servicios de atención primaria por enfermedades banales, después de obtenido el consentimiento informado de las madres para la extracción de la sangre y realizada una entrevista natural. Las edades estuvieron comprendidas entre 7 meses y 3 años, de

forma que hubiesen quedado incluidos dentro del Programa de Inmunización antihepatitis B establecido en Cuba, iniciado en el año 1993.

Por tratarse de un estudio en que se evaluó el impacto del programa en el terreno, no se establecieron criterios de exclusión de la muestra, sino que se recogieron en entrevista natural las informaciones ofrecidas por las madres con respecto a historia de infecciones a repetición, empleo de esteroides y enfermedades conocidas como generadoras de disreacción (asma bronquial y otras formas de atopia, neoplasias, etc.). En la entrevista se interrogó a las madres acerca de si sus niños habían sido vacunados con un esquema completo, con vistas a evaluar la cobertura del programa.

Las muestras se distribuyeron en 3 grupos de acuerdo con rangos de edades de la manera siguiente: Un primer grupo desde 7 a 11 meses y 29 d, un segundo grupo desde 12 a 23 meses y 29 d y un tercero desde 24 a 36 meses. El primer grupo estuvo formado por 580 niños, el segundo por 430 y el tercero por 270 para un total de 1 280. La estratificación por rangos de edades y no por años tuvo como propósito incrementar el número de niños en cada grupo. En la muestra se incluyeron niños de ambos sexos, sin considerarlos dentro de grupos diferentes, porque esta variable comienza a ser relevante en la respuesta inmune sólo cuando se ha llegado a la pubertad.

Vacuna, dosis y esquema de inmunización: Se empleó la vacuna cubana de subunidades (AgsHB) obtenida mediante la tecnología del ADN recombinante de la firma *Heber Biotec* (Heberbiovac-HB, CIGB). La dosis empleada fue de 10 μ g por inóculo con un esquema de 3 dosis, administradas al nacimiento, al mes y a los 6 meses de nacidos.

Obtención de las muestras: Se obtuvo la sangre por punción yugular en los niños más pequeños y por punción venosa en la región antecubital en los mayores. Después de retraer el coágulo, se extrajeron los sue-

ros, y se conservaron a -20°C hasta que se realizó el ensayo de detección y cuantificación del AgsHB y anti-AgsHB de manera concurrente y por un mismo técnico.

Métodos: Se estudiaron los marcadores del sistema de superficie del VHB mediante 2 métodos inmunoenzimométricos tipo *sandwich*, producidos y validados en el Laboratorio de Inmunología del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas (ICBP) "Victoria de Girón". Para la detección del AgsHB se empleó un ELISA tipo *sandwich* de doble anticuerpo con una sensibilidad entre 0,5 y 1 ng/mL, y en el caso del anti-AgsHB, el ELISA fue de doble antígeno con una sensibilidad de 7 UI/L; para el recubrimiento y el conjugado se empleó el antígeno recombinante con que se fabricó la vacuna.

La concentración del anti-AgsHB en cada grupo se estimó mediante el cálculo de la media geométrica (raíz n del producto de los valores individuales detectados). Para ello se obtuvo la sumatoria de la transformación logarítmica de las concentraciones de anti-AgsHB iguales o superiores a 1 UI/L, y se tomó finalmente el antilogaritmo del valor medio de los datos transformados.

Se consideraron los porcentajes de seroprotección e hiperrespuesta en cada grupo, se incluyeron en la seroprotección aquéllos cuyas concentraciones de anti-AgsHB fueron superiores a 10 UI/L, y con hiperrespuesta a los que presentaron cifras iguales o mayores que 100 UI/L.

Se compararon mediante la prueba de chi cuadrado los valores obtenidos para la seroprotección e hiperrespuesta intergrupos, y las medias geométricas transformadas se compararon mediante un *test de Mann Whitney* (para muestras independientes en ausencia de normalidad de la población). En el muestreo se incluyeron los niños de acuerdo con el orden en que acudieron a los servicios de atención primaria y secundaria donde se realizó la investigación, y por la disposición de las madres para participar en el estudio, manifestada mediante la firma del consentimiento informado.

Los niveles de anti-AgsHB se determinaron en los ensayos inmunoenzimáticos sin que los operadores conociesen las edades o las enfermedades que padecían los niños.

RESULTADOS

Todos los niños incluidos en el estudio habían recibido las 3 dosis de vacuna antihepatitis B, esto representó 100 % de cobertura del Programa de Inmunización.

En los 3 grupos de niños vacunados los porcentajes de seroprotección fueron superiores a 95 %. Los porcentajes de hiperrespuesta más elevados se encontraron en el grupo de niños menores de 1 año (tabla 1).

Al comparar la variable seroprotección entre grupos no se encontró significación, pero sí para la variable hiperrespuesta a favor del grupo de los niños entre 12 y 23 meses con respecto a los mayores de 24 meses, y del grupo de 7 a 11 meses también con respecto a los mayores de 24 meses. Los valores de las medias geométricas

de anti-AgsHB para los diferentes grupos fueron de 1 056, 699 y 483 UI/L (fig. 1), esto representa una disminución de 1,5 veces entre los 6 y los 18 meses después de terminado un esquema completo de vacunación y de 2 veces cuando habían transcurrido entre 19 y 30 meses.

De todas las posibles enfermedades que se registraron en la entrevista natural, sólo el asma bronquial tuvo suficiente representatividad dentro de la muestra para permitir comparaciones entre afectados y no afectados, el total de niños asmáticos fue de 600, para 46,8 %. La distribución dentro de cada grupo de edades se muestra en la tabla 2, así como los porcentajes de seroprotección e hiperrespuesta. Para la variable seroprotección no se encontró significación al comparar dentro de cada grupo los valores obtenidos para asmáticos y no asmáticos, pero sí fueron significativas las diferencias entre éstos en los grupos de niños con edades comprendidas entre 7 y 11 meses y en los de 24 y 36 meses para la variable hiperrespuesta.

TABLA 1. Porcentajes de seroprotección e hiperrespuesta en niños vacunados con la vacuna cubana antihepatitis B (Heberbiovac HB)

Grupos	Seroprotección		Hiperrespuesta	
	No.	%	No.	%
7 meses - 1 año	560/580	96,6	540/580	93,1
	430/430	100	390/430	90,7
2 años - 3 años	270/270	100	210/270	77,8

TABLA 2. Porcentaje de seroprotección e hiperrespuesta en niños asmáticos y no asmáticos vacunados con la vacuna cubana antihepatitis B (Heberbiovac HB)

Grupos	Seroprotección		Hiperrespuesta		
	No.	%	No.	%	
7 meses					
Asmáticos	210/210	100	80/120	83,7	* p < 0,05
No asmáticos	350/370	94,6	350/350	100	
1 año - 2 años					
Asmáticos	300/300	100	270/300	90	p > 0,05
No asmáticos	130/130	100	120/130	92,3	
2 años - 3 años					
Asmáticos	90/90	00	50/90	55,6	
No asmáticos	180/180	100	0/180	88,9	* p < 0,05

* Valor significativo.

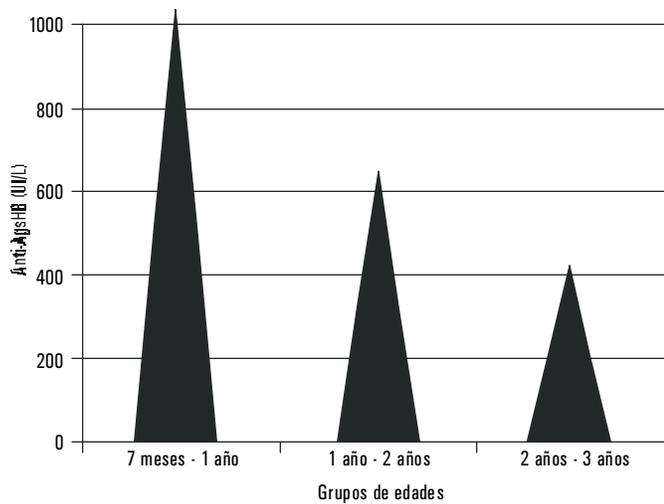


Fig. 1. Medias geométricas de anti-AgsHB en niños vacunados con la vacuna cubana antihepatitis B (Heberbiovac HB).

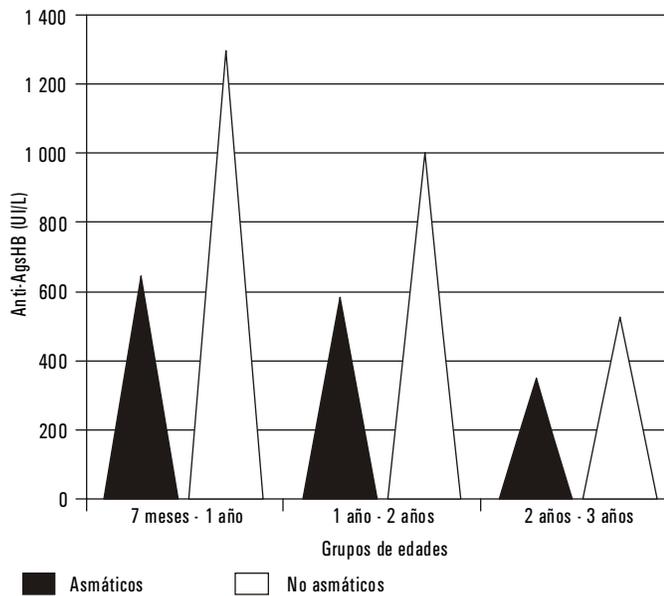


Fig. 2. Media geométrica de anti-AgsHB en niños asmáticos y no asmáticos vacunados con la vacuna cubana antihepatitis B (Heberbiovac HB).

Los valores de las medias geométricas en los niños asmáticos fueron de 687, 620 y 402 UI/L para cada uno de los 3 grupos y resultaron significativamente menores que las obtenidas para los que no exhibieron ese marcador genético, que fueron de 1 341, 1 047 y 528 UI/L respectiva-

mente (fig. 2). Estas diferencias se hicieron menos evidentes en el grupo de niños mayores de 24 meses. La caída de las concentraciones de anticuerpos entre los niños asmáticos no siguió el mismo patrón que el encontrado para el total de la muestra, pues cuando habían transcurrido

entre 6 y 18 meses de terminado el esquema, sólo habían disminuido 1,1 veces y 1,53 al pasar entre 19 y 30 meses. En el caso de los niños no asmáticos la disminución fue de 1,28 veces y de 1,98 veces, respectivamente.

DISCUSIÓN

La posibilidad de eliminar la hepatitis B como enfermedad para el hombre a largo plazo, o lograr al menos su reducción en un período más breve, constituye una aspiración que puede ser lograda mediante una estrategia que combine el empleo de vacunas seguras, inmunogénicas y eficaces con la inmunización de los grupos cuya protección tenga más impacto en el control de la enfermedad.^{3,5} 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 de 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 atención primaria. Por ende, los resultados obtenidos en este trabajo, donde se demostró que 100 % de los niños encuestados habían recibido las 3 dosis de la vacuna, no obstante proceder de diferentes localidades, avala la calidad de la estructura de salud que participó en el programa al no reportarse pérdidas durante el esquema de inmunización.

Del mismo modo, la estimación de la inmunogenicidad de una vacuna en una población abierta después que ha sido estudiada en grupos controlados, contribuye a evaluar el producto, pues se administra a personas que pueden tener comprometida la respuesta inmune, permite medir la

efectividad del programa que está en ejecución, así como conocer el grado de protección alcanzado en la población vacunada. Es de destacar que con excepción del grupo de niños menores de 1 año, pueden considerarse protegidos todos los inmunizados con esta vacuna. El valor de seroprotección encontrado en ese grupo lo determinó la ausencia de anti-AgsHB en niños no infectados con el virus, y en los cuales no se reportaron en la entrevista natural, enfermedades o ingestión de medicamentos conocidos como comprometedores de la respuesta inmune. Estos resultados coinciden con trabajos realizados con vacunas similares, por lo que se pueden clasificar como no respondedores a la vacuna, de acuerdo con lo reportado.⁷⁻¹⁰

Teniendo en cuenta que la clasificación de hiperrespuesta se basa en la presencia de concentraciones de anticuerpos superiores o iguales a 100 UI/L, es de esperar que transcurrido 1 año o más del final de una serie de vacunas que integran el esquema, los niveles hayan descendido; pues se ha demostrado que ellos caen más de 6 veces entre los 9 y los 18 meses luego de terminada la vacunación, y declinan después más gradualmente.^{11,12} Sin embargo, la relación de disminución de esas cifras en este estudio fue de 1,5 veces entre cada uno de los grupos y de 2 veces entre el primero y el tercero; lo que podría hacer pensar que influyeron factores como son la forma transversal en que se realizó el muestreo y la estimación de las medias por grupos de edades, a diferencia de los estudios longitudinales que reportan caídas más bruscas. No obstante, el hecho de que otros investigadores que han usado la vacuna cubana (Juliao O. Estudio longitudinal de inmunogenicidad con la vacuna Heberbiovac-HB después de la segunda y la tercera dosis, al segundo y cuarto año posesquema 0-1-2 meses en niños de

1 a 10 años. En: Profilaxis y control de la hepatitis B en niños y jóvenes. Editado por el Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana. Cuba, febrero 1997:21-7) reportaron en un estudio longitudinal controlado, que la media geométrica de anti-AgsHB a los 2 años fue 1,9 veces inferior a la obtenida al finalizar el esquema, hizo pensar que estas diferencias podrían atribuirse al hecho de que las vacunas utilizadas no fueron las mismas en los estudios que describieron pérdidas mayores de anticuerpos. Otro elemento a considerar es el origen étnico de las poblaciones vacunadas, muy similar entre los grupos evaluados con la utilización de la vacuna Heberbiovac-HB, y diferente a la de los estudios con caucásicos, por el papel que desempeña el componente genético en la generación y mantenimiento de la respuesta inmune. La disminución en general siguió un patrón similar a lo reportado en otros trabajos,^{11,12} más agudo en los primeros meses, con una declinación menor en los últimos y con cifras elevadas aun después de transcurridos los 36 meses de culminado el esquema.

No obstante existir la opinión de que es importante evaluar la persistencia de los anticuerpos frente a la proteína de superficie del VHB, de acuerdo con el criterio de que el nivel mínimo requerido para ofrecer protección es de 10 UI/L,⁶ a la cual los autores de este trabajo se han adscrito, recientemente se discute el verdadero papel de la respuesta humoral en la protección frente a la infección luego de la administración de un esquema completo de vacuna. Ello se sustenta en los reportes de homosexuales promiscuos que no tuvieron seroconversión al ser vacunados, y que no sólo no se infectaron en el transcurso de los 10 años que duró el estudio, sino que en ellos se encontraron anticuerpos contra el antígeno *core* (anti-AgcHB); indicadores

de puesta en contacto con viriones completos, y esto podría sugerir que la protección dependió de otro tipo de respuesta.¹³ Este hecho pondría en tela de juicio la interpretación de forma absoluta de que sólo la presencia de anticuerpos es indicadora de protección, o al menos, el de considerar a los no respondedores como no protegidos contra la infección por este virus. Sería quizás recomendable realizar evaluación de respuesta celular en los individuos que no desarrollen anticuerpos, antes de considerar de manera categórica que no tuvieron ningún tipo de respuesta a la vacunación.

El porcentaje de niños asmáticos en este estudio es muy superior al reportado nacionalmente, que puede llegar hasta 12 en la población infantil (Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección Nacional de Epidemiología. Reporte de Enfermedades crónicas no trasmisibles [asma bronquial]. Informe anual. La Habana, Cuba. 1998). Ello se debe al sesgo de la muestra, pues una de las causas más frecuentes de concurrencia a los servicios médicos de atención primaria en Cuba es el asma bronquial o el denominado "síndrome de atrapamiento agudo de aire".

La significación encontrada al comparar los porcentajes de hiperrespuesta de niños asmáticos y no asmáticos, podría atribuirse a la influencia del marcador genético de atopia en la desviación de la respuesta inmune hacia un patrón fundamentalmente humoral o celular. Se conoce que la selección de una población de linfocitos T apropiada frente a un reto antigénico ocurre durante estadios tempranos de la respuesta en un huésped virgen y en ella intervienen múltiples factores, entre los que se encuentran el tipo de antígeno, las células que lo presentan y los mediadores producidos en ese evento. Si la selección favorece la proliferación de células T coope-

radoras del tipo 1 (Th 1) que secretan interleucina 2 (IL 2) e interferón gamma (IFN g) entre otros, se producirá una respuesta a expensas de inmunoglobulinas de clase G (IgG) y de clase A (IgA) de bajo nivel, no patogénica. Sin embargo, la emergencia de células cooperadoras del tipo 2 (Th 2) secretoras de interleucinas 4 y 5 (IL 4 e IL 5), podría originar la producción de inmunoglobulinas de clase E (IgE), eosinofilia y enfermedades atópicas.⁴ Por lo tanto, la aparición de IgE en los individuos atópicos en respuesta a diferentes estímulos se explica por la activación selectiva de células Th 2 en respuesta a los alérgenos comunes ambientales y están involucradas en la patogénesis de la respuesta alérgica mediada por IgE.¹⁵

La demostración de que los atópicos pueden tener también incrementos temporales de la IgE en respuesta a los neoantígenos¹⁶ sugiere la existencia en ellos de una tendencia general a la producción de ese isotipo de inmunoglobulina. Otra evidencia de que este patrón de respuesta es frecuente en pacientes alérgicos al enfrentarse a antígenos no alérgicos, son los resultados obtenidos cuando se evaluó la respuesta a la tuberculina en niños atópicos inmunizados con BCG. En ellos se demostró una fuerte asociación inversa entre los niveles de IgE séricos y el diámetro de lectura de la prueba de hipersensibilidad retardada, así como entre esta última y la gravedad de los síntomas alérgicos a cualquier edad; además de la conversión de respondedores a la tuberculina hacia no respondedores y viceversa, de acuerdo con la mejoría o el empeoramiento de los síntomas.¹⁶ Podría pensarse entonces que en los niños asmáticos incluidos en la muestra se produjo una respuesta de anti-AgsHB a predominio de IgE, anticuerpos que no pudieron detectarse, bien porque por su citofilia sa-

lieron de la circulación para unirse a los mastocitos o bien por ser de menor afinidad y por tanto no detectados en métodos inmunoenzimáticos que requieren de uniones fuertes en los inmunocomplejos. Estos resultados obligan a realizar estudios controlados en poblaciones de asmáticos, bien sea en niños ya vacunados con un diagnóstico de certeza de asma bronquial, o en adultos sin marcadores de infección viral (susceptibles); en los cuales pueda evaluarse la respuesta a la inmunización de manera prospectiva en relación con la gravedad de las manifestaciones alérgicas y con los fármacos que se emplean para el tratamiento de estas enfermedades.

En lo que respecta a la caída del anti-AgsHB, si bien en los asmáticos se encontraron valores inferiores al estimar la razón entre las medias geométricas de los diferentes grupos, no podemos aseverar que la cinética de desaparición de los anticuerpos sea en ellos más lenta, por la ausencia de significación al comparar los valores encontrados en los asmáticos y los no asmáticos. Tal vez la realización de un estudio longitudinal logre un mejor ajuste en los resultados y permita aclarar este aspecto.

De acuerdo con la persistencia de anti-AgsHB 30 meses después de terminado el esquema de vacunación, se puede inferir que no se requiere dosis de refuerzo en ese momento, y posiblemente tampoco a los 5 años como se ha sugerido en ocasiones; si tenemos en cuenta las elevadas concentraciones detectadas y la tendencia más lenta a su disminución en esta fase, resultados que coinciden con los hallazgos de otros investigadores¹⁷ para 4 años después de terminado el esquema de 3 dosis. Se ha reportado que en un estudio de persistencia de anti-AgsHB en niños de madres infectadas por VHB, 11 % no tenía anticuerpos detectables en el suero a los 5 años de se-

guimiento pos-vacunal, pero ninguno infectó y además, después de ponerles un refuerzo vacunal tuvieron una respuesta elevada de anti-AgsHB. Esto evidenció que la memoria inmunológica había persistido después de la desaparición de los anticuerpos en el suero.¹⁸ Por lo tanto, la ausencia de anticuerpos después de montada una buena respuesta no indica ausencia de protección ante una posible infección por el VHB, ni impide que durante el período de incubación de ésta se pueda organizar una fuerte respuesta de memoria.¹³

Los resultados de este estudio en una población abierta en lo que se refiere a inmunogenicidad y efectividad de la vacuna son similares a los reportados en trabajos previos, realizados en Cuba y en otros países donde se comercializa este producto vacunal.¹⁹⁻²³ Esto avala su calidad y permite predecir que en la medida en que se amplíe el programa de inmunización a otras edades y grupos de riesgo,²⁴ se darán pa-

sos importantes en el control de la enfermedad.

Se concluye que los porcentajes de seroprotección e hiperrespuesta obtenidos permiten afirmar que la inmunogenicidad de la vacuna Heberbiovac-HB evaluada en un estudio abierto es similar a la obtenida en los estudios controlados. Las concentraciones de anti-AgsHB encontradas en los niños después de transcurridos 30 meses de terminado un esquema completo de inmunización son indicadoras de protección prospectiva al menos para 4 ó 5 años, sin que se requieran dosis de refuerzo.

Las medias geométricas de anticuerpos en los niños asmáticos fueron significativamente inferiores a las de los no asmáticos, esto podría evidenciar una desviación de la respuesta inmune hacia un patrón Th 2 frente a este antígeno vacunal, con el requerimiento de estudios controlados de vacunación en poblaciones de asmáticos, para corroborar estos resultados y poderlos explicar.

SUMMARY

The presence of anti-AgsHB antibodies was studied in 1 280 children aged from 7 months to 3 years, who were administered the Cuban anti-hepatitis B vaccine Heberbiovac HB when they were born, at 1 and 6 months of age as part of the National Immunization Program in Cuba. AgsHB was detected and serum antibodies were determined by ELISA sandwich methods, developed and validated in the Immunology Laboratory. Considering the time elapsed from the end of the vaccination, the sample was divided into 3 groups: 7 months to 1 year, 1-2 years, and 2-3 years of age. None of the children exhibited infection markers and seroprotection percentages were 96.6 in 7months to 1 year old group, and 100% in 1-2 years-old and 2-3 years-old groups. The percentages of children with anti-HbsAg values equal to or over 100 UI/L were 93.1%, 90.7% and 77.8% respectively. The geometric means of anti-HbsAg were 1 0567, 699 and 483 UI/L respectively. Significant differences were found in seroprotection and hyperresponse percentages and in anti-HbsAg geometric means when comparing these variables between children with bronchial asthma history (687.8, 620.2 and 402.9 UI/L) and non-asthmatic children of the 3 groups(1 341 , 1 047.8 and 528.3 UI/L); the concentrations were much higher in non-asthmatics. These outcomes could signal that even with non-allergenic antigens, a predominant Th2 response may be induced in asthmatic children and that wither antibodies are not detected due to IgE cytophilia or response is in fact lower as a result of the disreactor nature of the asthmatics. It is concluded that immunogenicity of the vaccine in a population is comparable to that of the controlled studies and that a reinforcement dose is not needed at least 4 years after the completion of the immunization schedule if one takes into account the kinetics of anti-HbsAg elimination. A controlled study of asthmatic populations is required to verify the achieved results with due explanations.

Subject headings: HEPATITIS B VACCINES/immunology; ASTHMA/blood; HEPATITIS B SURFACE ANTIGENS/analysis; MASS VACCINATION; IMMUNIZATION PROGRAMS; CUBA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fieltselton M. Hepatitis B virus infection and primary hepatocellular carcinoma. *Clin Microbiol Rev* 1992;2:275 – 301.
2. Sallie R, Bisceglie AM. Viral hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:567.
3. Margolis H, Alter M, Hadler S. Hepatitis B: evolving epidemiology and implication for control. *Semin Liver Dis* 1991;11:84 – 7.
4. Pan American Health Organization (PAHO). Hepatitis B epidemiology in America. Washington DC, 1996:73 – 85 (Scientific Publication).
5. OMS. Avances en la lucha contra la hepatitis B. *Rev Panam Salud Pública* 1997;1:333-4.
6. Courouc - Pauty AM. Prevention of viral hepatitis in haemodialysis units by means of anti- HBs immunoglobulins. Amsterdam: Transplantation Clin Immunol 1978: 77- 83.
7. Safary A. Hepatitis B vaccination now and in the future. En: Sarin SK, Singal AK eds. Hepatitis B in India: problems and prevention. New Delhi: CBS Publishers, 1996:132- 51.
8. Milne A, Rodgers E, Hopkirk N. Hepatitis B vaccination of babies in Malaysia. *Lancet* 1995;346:318–20.
9. Tan KL, Goh KT, Oon CJ. Immunogenicity of recombinant yeast – derived hepatitis B vaccine in non-responders to perinatal immunization. *JAMA* 1994;271:859-61.
10. Del Canho R, Grosheide PM. Failure of neonatal hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 1994;20:483–6.
11. Lai CL, Wong BCY, Yeoh EK. Five years follow up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs plasma derived vaccine in children. *Hepatology* 1993;18:763–7.
12. Dienstag JL. Prevention of hepatitis B. En: Viral hepatitis A to F: an update. American Association for the Study of Liver Diseases. Chicago, Illinois: 1994.
13. Hadler S. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209–14.
14. Holt PA. Potential vaccine strategy for asthma and allied diseases during early childhood. *Lancet* 1994;344:456-8.
15. Weller RF, Kalleberg CGH, Jansen HH. The primary immune response in bronchial asthma. 1. Kinetic study of "Helix Pomatia Hemocianyn"-specific IgE, IgG, IgA and IgM antibody response in patients with asthma and matched controls. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:29-33.
16. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. *Lancet* 1997;275:77-9.
17. Almeida R, González G, González Griego A, Ramírez V. Immunogenicidad de la vacuna cubana Heberbiovac-HB contra el VHB en un grupo de niños nacidos entre 1992 y 1996. Estudio postcomercialización. *VacciMonitor* 1997;5:9-12.
18. Resti A. AntiHBs and immunological memory to HBV vaccine, implication for booster timing. *Vaccine* 1993;11:1079.
19. Pedroso Flaquet P, Díaz González M, Rodríguez Lay L. Aspectos inmunogénicos de la vacuna ADN recombinante cubana contra la hepatitis B en adultos jóvenes. *Av Biotecnol Mod* 1997;14:39.
20. Zumaeta Villena E, González Griego A, Ramírez Albaj s V, Figueroa R. Immunogenicidad de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B en trabajadores de la salud del Instituto Peruano de Seguridad Social. *Rev Méd IPSS* 1994;3:31-5.
21. Díaz González M, Rodríguez Lay L, Delgado G, Pedroso Flaquet P, Díaz Mendiondo B, Bravo González JR, et al. Efectividad de la vacuna Heberbiovac-HB en niños hijos de madres positivas al HbsAg. Mayo 1992-junio 1997.
22. Espinal C, Noguera M, Olaya P, Ramírez M, Torres D, González Griego A, et al. Análisis de los estudios sobre inmunogenicidad, efectividad y evaluación del impacto de la vacunación contra la hepatitis B con la vacuna ADN recombinante. *Rev Panam Infectol* 1998;2:76-89.
23. Delgado G, Galindo M, Rodríguez L. Impacto de la vacunación antihepatitis B en el Programa Nacional de Salud. *Av Biotecnol Mod* 1997;14:53.

Recibido: 29 de noviembre de 1999. Aprobado: 17 de diciembre de 1999.

Dra. *Alina Alerm González*. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". Avenida 146 No. 3102 esquina a 31, reparto Cubanacán, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 11600.