

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana

## EFFECTIVIDAD ABSOLUTA Y RELATIVA DE LA VACUNACIÓN ANTIHEPATITIS B EN NIÑOS DE QUILLABAMBA, PERÚ, 1997-1999

*Dra. Victoria Ramírez Albajés, Dr. Antonio González Griego, Dr. Ricardo Almeida Varela, Dra. Delia Fernández-Baca Loayza, Dra. Yolanda Macedo Calderón, Dra. Gisela González Ramírez, Dra. Alina Alerm González y Téc. René Díaz*

### RESUMEN

Conociendo la importancia que la Organización Panamericana de la Salud le concede a la hepatitis B como problema de salud en algunas regiones de América del Sur y atendiendo a las recomendaciones de la comisión responsable del control de este tipo de hepatitis en el Perú, el Ministerio de Salud de este país inició en 1996, la vacunación de menores de 1 año en áreas de alta e intermedia endemicidad. En este trabajo se realizó un estudio concurrente de 115 niños inmunizados con la vacuna Heberbiovac HB (10 µg/dosis, 0-2-4 meses) integrada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Perú y 77 niños no vacunados. A todos se les realizó estudio serológico para conocer prevalencia de infección y de portadores del VHB (AgsHB y anti-AgcHB) y cuantificación del anti-AgsHB, con el uso de métodos inmunoenzimáticos de la *Organon Teknika*. En ninguno de los niños vacunados existió evidencia de infección por el virus B, para una efectividad de 100 %. Los porcentajes de seroconversión, seroprotección e hiperrespuesta entre los vacunados fueron de 99,1, 98,3 y 42,6 respectivamente. Entre los no vacunados se encontraron marcadores de infección anterior en 31,1 % y 3,9 % fue positivo al AgsHB. Teniendo en cuenta la edad promedio de aparición de los marcadores y los niveles del AgsHB se pudo pensar que predominaba un patrón de transmisión horizontal que ameritaba el estudio de convivientes y la evaluación de vías inaparentes de infección. A partir del impacto obtenido con la vacunación, se recomendó vacunar a todos los niños que lo necesitaban aunque se encontraran fuera del rango de edad establecido por el Programa Ampliado de Inmunización, así como a los convivientes donde se demostró circulación viral.

*Descriptores DeCS:* VACUNAS CONTRA HEPATITIS B/inmunología; ANTIGENOS DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B/análisis; CAMPAÑAS DE VACUNACION; VACUNAS SINTETICAS; ESQUEMA DE INMUNIZACION; PERU.

La hepatitis viral B se mantiene como un problema de salud importante en el nivel mundial, se estima que hay 2 000 000 000 de personas infectadas y que el número de portadores del virus de hepatitis B (VHB)

alcanza hasta 350 000 000. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta 1 000 000 de muertes por año en el nivel mundial.<sup>1-3</sup> En América Latina, la Organización Panamericana de la Salud (OPS)

señala que existen 6 600 000 de portadores crónicos, entre los que hay coinfección o superinfección con el virus Delta.<sup>4-7</sup> El Perú se caracteriza en este sentido por su heterogeneidad, se han establecido niveles de endemicidad intermedia y alta en la selva peruana y algunos valles interandinos de la vertiente oriental de los Andes.<sup>6-11</sup> Como se sabe, una de las características de la infección por el VHB es la relativa baja frecuencia de expresión clínica, sobre todo en los estadios iniciales y más aún cuando la infección se adquiere en edades tempranas de la vida,<sup>9,12</sup> donde la probabilidad de convertirse en portador crónico es mayor;<sup>1</sup> es por esto que resultan importantes los estudios seroepidemiológicos para conocer la prevalencia de circulación viral.<sup>11,13,14</sup> Investigadores peruanos y de otras latitudes han señalado que, además de las rutas clásicas de transmisión conocidas, la transmisión horizontal es una de las formas más frecuentes, principalmente en zonas hiperendémicas y en edades tempranas de la vida;<sup>15,16</sup> se plantea que en este mecanismo de transmisión pudiesen estar implicados vectores no reconocidos en esta entidad.<sup>15-20</sup>

Teniendo en cuenta la magnitud del problema, el Ministerio de Salud y el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) ha orientado estudios epidemiológicos y la vacunación en niños, y se han priorizado las regiones de alta endemicidad.<sup>15</sup> En el presente trabajo el propósito era evaluar la efectividad absoluta y relativa de la vacunación antihepatitis B en una población abierta de niños peruanos, para esto se estimó el estado seroepidemiológico de un grupo que había recibido la vacuna dentro del Programa Ampliado de Inmunizaciones a partir del año 1996 y de otro grupo que no había sido vacunado.

Se estudiaron las características seroepidemiológicas en estos niños en un ensayo clínico de *fase IV* en vacunas, que

en última instancia son los que informan sobre la efectividad de la intervención profiláctica mediante la vacunación.<sup>21-26</sup>

## MÉTODOS

### POBLACIÓN ESTUDIADA

Se estudiaron 192 niños, 115 que habían sido inmunizados con la vacuna recombinante cubana contra hepatitis B (Heberbiovac HB), como parte del programa de inmunización a menores de 1 año que culminaron el esquema 0-2-4 meses hasta mayo de 1997, y 77 no vacunados pertenecientes a las mismas áreas de salud. La edad en los vacunados osciló entre 28 y 38 meses, y en los no vacunados estuvo en un rango de 39 a 58 meses. Los niños provenían de áreas urbanas y rurales de la zona geográfica de Ceja de Selva, Departamento Cuzco, Perú. Entre los vacunados 91 habitaban en el área urbana y 20 en la rural, y en el grupo de los no vacunados 57 y 24, respectivamente.

No se establecieron criterios de exclusión para el estudio y después de informar a los padres de los niños acerca de la importancia de éste y obtener su consentimiento, se realizó una encuesta escrita a los padres y la toma de muestras serológicas a los niños involucrados en el estudio, y que voluntariamente acudieron a la convocatoria realizada en marzo de 1999.

El esquema de inmunización dentro del cual fueron vacunados los niños de acuerdo con lo orientado por el PAI se inició como promedio a los 3,24 meses, con intervalos interdosis de 1,5 meses entre la primera y la segunda y de 4,67 meses entre la segunda y la tercera.

La edad al terminar el esquema fue de  $8 \pm 3,8$  meses, por lo que el tiempo transcurrido entre la terminación del esquema y la evaluación de la intervención fue de  $25,6 \pm 3,58$  meses (tabla 1).

TABLA 1. Características de los niños estudiados

Parámetros n	Niños estudiados	
	Vacunados 115	No vacunados 77
Edad (momento de extracción)	3,45 ± 4,98 meses	49,25 ± 9,7 meses
Área urbana	91	57
Área rural	24	20
Género (F)	68	41
Género (M)	47	36
Edad al inicio del esquema	3,24 ± 3,38 meses	-
Intervalo entre primera y segunda dosis	1,5 ± 0,6 meses	-
Intervalo entre segunda y tercera dosis	4,67 ± 1,7 meses	-
Edad al terminar el esquema	8 ± 3,8 meses	-
Intervalo entre terminación del del esquema y evaluación	25,6 ± 3,58 meses	-

## LUGAR DE ESTUDIO

Áreas rurales y urbanas de los distritos de Quillabamba, Echarati, Maranura y Collpani; pertenecientes a la provincia La Convención, Departamento Cuzco. Perú.

## Métodos

Los marcadores del virus B se determinaron mediante juegos diagnósticos inmunoenzimáticos para la detección de AgsHB, anti-AgsHB y anti-AgcHB de la firma *Organon Teknika*. Se realizó estudio cualitativo y cuantitativo para el AgsHB y el anti-AgsHB.

Se estimaron la seroconversión (valores de anticuerpos menores que 10 UI/L), la seroprotección (valores de anticuerpos <sup>3</sup> 10 UI/L), y la hiperrespuesta (valores de anticuerpos <sup>3</sup> 100 UI/L). El criterio de infección anterior se estableció por la pre-

sencia de marcadores totales (anti-AgcHB y AgsHB para todos los integrantes de la muestra y además el anti-AgsHB para todos los integrantes de las muestra y además el anti-HgsAB en el caso de los no vacunados) y la prevalencia de portadores de acuerdo con la presencia del AgsHB.

Se realizó un análisis de eficacia-efectividad de la intervención vacunal. Los métodos estadísticos empleados fueron chi cuadrado para variables cualitativas, se tomaron como significativas la  $p < 0,05$ . La eficacia (E) relativa para infección y para portadores se estimó mediante la ecuación de Greenwood.<sup>27</sup>

## RESULTADOS

### *Características de la respuesta en los niños vacunados*

La seroconversión fue de 99,13 %, la seroprotección de 98,26 % y la hiperrespuesta de 42,6 %. En ninguno de los sueros se detectó la presencia del

TABLA 2. Persistencia de anticuerpos en niños vacunados a los 25,6 ± 3,58 meses de culminado el esquema. Marzo 1999. Porcentaje por categoría

Variables dependientes	Característica de la población	
	Vacunados n = 115	%
Seroconversión	114/115	99,13
Seroprotección	113/115	98,26
Hiperrespuesta	49/115	42,6
Criterio de infección anterior	0	0
Portadores	0	0

anti-AgcHB ni del AgsHB (tabla 2).

#### Niños no vacunados

En los niños no vacunados se detectó una prevalencia de infección por VHB (cualquier marcador) de 31,1 % y 3,9 % de portadores del AgsHB. La edad promedio en los niños con criterio de infección anterior y portadores del VHB fue de 48,58 ± 11,45 meses y 47 ± 3,46 meses, respectivamente (tabla 3). Las cifras del AgsHB detectadas en este grupo fueron inferiores

TABLA 3. Prevalencia de marcadores del VHB en niños no vacunados (tasa de infección y de portadores de AgsHB). Marzo 1999

Marcadores del VHB	Característica de la población	
	No vacunados n = 115	%
Marcadores de infección anterior	24/77	31,1
Portadores AgsHB	3/77	3,9

a 1 µg/mL en todos los sueros positivos.

## DISCUSIÓN

En este trabajo se estudió por primera

vez la eficacia de la vacuna Heberbiovac-HB en un área no explorada de elevada endemicidad en América Latina e incluyó de manera concurrente a niños vacunados y no vacunados pertenecientes a una región con un índice de ataque elevado para esta enfermedad. Es de destacar, la eficiencia con la que los trabajadores de la salud que tuvieron a su cargo el cumplimiento del programa de vacunación orientado por el PAI en los niños menores de 1 año, ejecutaron esta labor; pues todos los niños vacunados tenían sus 3 dosis aplicadas y los intervalos estaban dentro del rango orientado: 0-2-4 meses (dato verificado de acuerdo con el carné de vacunación).

Las diferencias en los promedios de edades entre los niños vacunados y no vacunados explica precisamente el por qué coexistían ambos en una misma región, pues lo orientado en el momento en que se inició la campaña fue la vacunación de niños menores de 1 año.

Los altos niveles de seroprotección detectados en los niños vacunados resultaron un indicador de la buena inmunogenicidad de la vacuna aplicada en la población infantil, y la ausencia de anti-AgcHB y AgsHB en el suero puso de manifiesto la no existencia de infección anterior ni presente en este grupo. Esto permitió afirmar que la vacunación tuvo una eficacia absoluta de 100 %.

Los 2 niños sin seroprotección tenían antecedentes personales y familiares de inmunodeficiencias secundarias como son desnutrición y tuberculosis, datos que fueron recogidos en la encuesta; esto podría explicar la ausencia de anticuerpos en respuesta a la vacunación, pero en general los resultados son comparables a los obtenidos en estudios controlados con esta vacuna, en este grupo etáreo<sup>28-30</sup> (Juliao O. Estudio longitudinal de inmunogenicidad con la vacuna Heberbiovac HB a la segunda, tercera dosis, segundo y cuarto años pos-esquema 0, 1, 2 meses, en niños de 1 a 10 años.

Material Básico. Hospital Pediátrico "Juan M. Márquez". Ciudad de La Habana, febrero de 1997, pp. 21-27).

La prevalencia de infección encontrada para marcadores totales y del AgsHB puede ser considerada como intermedia. Sin embargo debe tenerse en cuenta la corta edad de los niños, por lo tanto debe esperarse que en grupos etáreos mayores, estos valores se incrementen, y puedan clasificarse entonces como de alta prevalencia; tal como han señalado otros autores en regiones geográficas similares de América del Sur,<sup>14,17</sup> y en el Perú en particular.<sup>10</sup>

Los valores para la concentración del AgsHB obtenidos pusieron de manifiesto la circulación viral existente y permitieron estimar el reto a que estuvieron sometidos los niños vacunados, por lo que la efectividad de la vacunación, en este caso relativa, fue también de 100 %.

La edad promedio en la que se detectó circulación viral fue de 47 meses, por lo que, al menos en la muestra estudiada, no se evidenció circulación viral en estadios más tempranos de la vida. *A priori*, estos resultados no avalan una transmisión de tipo vertical, pues como se sabe, la infección ocurre casi siempre en período perinatal y los marcadores se detectan precozmente. Autores peruanos y de otros países han señalado formas de transmisión parenteral inaparente para este virus, en poblaciones similares a la estudiada.<sup>17-19</sup> La ausencia de marcadores para otros virus de transmisión parenteral, hepatotropos o no, ha sido planteada por algunos autores como criterio serológico a favor de esta propuesta.<sup>19</sup>

Al evaluar las características de las muestras serológicas donde se detectó positivo el AgsHB, llamó la atención que los valores de antigenemia estuviesen en el rango de los nanogramos por milímetro,

los que de acuerdo con la clasificación son bajos, pues así se estableció en este estudio para las concentraciones del AgsHB inferiores a 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,<sup>31</sup> además de que el número de niños infectados no era muy elevado para un área de prevalencia entre intermedia y alta. Otro elemento de interés fue que, en 50 % de las muestras serológicas anti-AgsHB positivas, las señales en densidades ópticas estuvieron muy cerca del valor límite establecido para el método diagnóstico utilizado; lo que de acuerdo con nuestra experiencia no se encuentra frecuentemente en infectados por el VHB con este patrón de transmisión. A partir de estos elementos, son planteables otras formas de transmisión, puede ser horizontal con características particulares, tal vez relacionadas con factores adicionales que existen en estas regiones tropicales, y que se ha señalado pueden desempeñar un papel importante.<sup>15-20</sup> Entre ellos se podrían acotar las picaduras repetidas por artrópodos, aspecto que aún no ha podido demostrarse y en cuyo diseño experimental se trabaja en el laboratorio. Teniendo en cuenta estos elementos y lo señalado en relación con la eficiencia profesional de los trabajadores que colaboraron en este trabajo, se puede y debe profundizar en el estudio del patrón de transmisión en estos niños. Sea ésta u otra la vía aún no identificada la que esté presente, los resultados de este trabajo demuestran que todos los vacunados fueron protegidos contra el reto, pues en ninguno se detectó evidencia de infección por el virus de la hepatitis B.

Se demostró una eficacia absoluta y relativa de 100 % para la vacuna en los niños inmunizados en un área de endemidad entre intermedia y alta, y con índices elevados de ataque para la hepati-

tis viral B. Los altos niveles de inmunidad detectados permiten estimar como buena la inmunogenicidad de la vacuna cubana. Existen evidencias serológicas que alertan acerca de posibles patrones no convencionales de transmisión de la infección entre los niños no vacunados a partir del número de infectados y las concentraciones del AgsHB y del anti-AgcHB de-

tectadas en el suero. De acuerdo con estos resultados se recomienda inmunizar a los niños no vacunados que participaron en este trabajo y que permanecen susceptibles, así como estudiar a los convivientes donde se demuestre circulación viral.

## SUMMARY

Knowing the importance that the Pan-American Health Organization gives to Hepatitis B as a health problem in some regions of South America and bearing in mind the recommendations of the commission in charge of the control of this hepatitis in Peru, the Ministry of Health in this country started a mass vaccination of under one year-old infants in highly and medium endemic areas. This paper sets forth a concurrent study of 115 children immunized with Heberbiovac HB (10 µg/dose, at 0, 2 and 4 months) which incorporated the Extended Immunization Program in Peru and 77 non-vaccinated children. All of them were serologically analyzed to find out prevalence of infection and of HBV carriers (HbsAg and anti-HbcAg) and their anti-HbsAG was quantified using immunoenzymatic methods of *Organon Teknika*. There was no evidence of virus B infection in the children accounting for 100 % effectiveness. The percentages of seroconversion, seroprotection and hyperresponse among the immunized children were 99.1, 98.3 and 42.6 respectively. Markers of previous infection were found in 31.1 % of children and 3.9 were HbsAg positive. Considering the average age at which markers occur and the levels of HbsAg, it was thought that a pattern of horizontal transmission predominates, which supports the study of people living in the same place as the infested subject and the assessment of non-evident route of infection. On the basis of the impact of vaccination, it was recommended to immunize all children in need of, even if they are not included in the age range set for the Extended Immunization Program as well as to people living with these children if viral spread is detected.

*Subject headings:* HEPATITIS B VACCINES;/immunology; HEPATITIS B SURFACE ANTIGENS/analysis; MASS VACCINATION; VACCINES,SYNTHETIC; IMMUNIZATION SCHEDULE; PERU.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Towards the elimination of hepatitis B. En: A guide to the implementation of national immunization programs in developing world. Comité de Expertos de la OMS. October 7-9,1991.
2. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13 (Suppl 1):S47-S49.
3. Botero RC. Hepatitis B. Perspectivas reales de control a corto plazo. [editorial] *Acta Med Colomb* 1997;22(2):50-5.
4. Popper H, Buitrago B. Pathology of hepatitis Delta infection in the Amazon Basin. En: Risetto M, Guerra JL, Parcell RH, eds. The hepatitis Delta virus and its infection. New York: Alan R. Liss, 1987:121.
5. Buitrago B, Martínez M, Hadler SS, Maynard JE, Boshell, RF, Espinal C. Surveillance of hepatitis Delta virus infection in Colombia, South America: En: Guerra JL, Parcell RH, Rizzetto M, eds. The hepatitis Delta virus. New York: Wiley Liss, 1991:21-6.
6. Gotuzzo E. Hepatitis B crónica y ribavirina. *Rev Panam Infectol* 1998; 2(1):4-5.
7. Fay OH, and The Latin American Regional Study Group. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. *Vaccine* 1990;8: S100-S106.
8. OPS. La Salud en las Américas. Washington DC (Publicación Científica N° 569) 1998;vol 2:460-2.
9. Madalengoitia J, Ishida N, Amenay T, Miyamoto T, Mejía J, Flores W . The prevalence of hepatitis B antigen among hepatitis patients and residents of Peru. *Bull Pan Am Health Organ* 1975;9 (2):142-7.

10. Vildosola H, Farfan G, Colan E, Delgado G, Mendoza L, Pineda R. Prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en población general de costa, sierra y selva del Perú. Reporte preliminar. *Rev Gastroenterol Perú* 1990;10:96-100.
11. Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Philipps Y. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis viral A, B y Delta en escolares sanos de Huanta (Perú). *Rev Gastroenterol Perú* 1994;14:123-4.
12. Nisini R, Rizzetto M. Clinical types of HBsAg positive hepatitis. *Vaccine* 1993;11(5):511-5.
13. Espinal CA. Perfil epidemiológico de la hepatitis B y D en Colombia. *Biomédica* 1998;18(3):216-49.
14. Martínez M, Hoz F de la, Helen T. Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis B en la Amazonia Colombiana. *Biomédica* 1993;(Supl1):161.
15. Comisión para el control de la hepatitis viral B. Epidemiología de la hepatitis viral B (HVB) y Delta (HVD) en el Perú. *Boletín Epidemiológico* 1995:4-8.
16. Instituto Nacional de Salud, Asociación de Desarrollo de la Selva Peruana. Prevalencia de marcadores serológicos para la hepatitis viral B y Delta en pueblos indígenas de la Amazonia peruana. Lima: AIDSESP, 1997:1-44.
17. Echevarría JM, Blitz DL, Pujol FH. La infección por virus causantes de hepatitis en poblaciones indígenas de Sudamérica: una revisión del problema. *Invest Clin (Maracaibo)* 1996;37:191-200.
18. Soares MCP, Menezes RC, Martins SJ, Bensabath G. Epidemiología dos virus das hepatitis B, C e D na tribu indígena Parapaná, Amazonia Oriental Brasileira. *Bol Of Sanit Panam* 1994;17:124-34.
19. León P, Venegas E, Bengochea L, Rojas E, López J A, Elola C, et al. Prevalencia de las infecciones por virus de hepatitis B, C, D y E en Bolivia. *Rev Panam Salud Pública* 1995;5 (3):144-51.
20. Zuckerman AJ, ed. *Viral hepatitis: clinics in tropical medicine and Communicable diseases*. London: WB Saunders, 1986;1-461.
21. CEE. Regulación del Consejo N° 2309/93 y Directiva del Consejo 75/319. cap. V. En: *Vigilancia farmacológica de productos medicinales para uso humano*. Comité de expertos.
22. Espinal C, Noguera M, Olaya P, Ramírez M, Torres D, González Griego A, 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):76-89.
23. Almeida R, González G, González Griego A, Ramírez V. Inmunogenicidad de la vacuna cubana Heberbiovac HB contra el VHB en un grupo de niños nacidos entre 1992 y 1996. Estudio pos-comercialización. *VacciMonitor* 1997;5:9-11.
24. Delgado G, Galindo M, Rodríguez L. Impacto de la vacuna antihepatitis B en el Programa Nacional de Salud en Biotecnología Habana 97. *Av Biotecnol Mod* 1997;14(4):53.
25. Chen HL, Chang MH, NiYH, Hsu HY, Lee PI, Lee CY. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children. Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996;276(11):906-8.
26. Díaz M, Rodríguez L, Delgado G, Pedroso P, Díaz B, Bravo JR, et al. Efectividad de la vacuna Heberbiovac HB en niños hijos de madres positivas al AgsHB. Mayo 1992 - Junio 1997: *Biotecnología Habana 97*. *Av Biotecnol Mod* 1997;14(4):37.
27. Goh KT, Oon CJ, Heng BH, Lim GK. Long-term immunogenicity and efficacy of a reduced dose of plasma-based hepatitis B vaccine in young adults. *Bull World:Health Organ* 1995;73(4):523-7.
28. Juliao O, González A, Ramírez V, Rojas C, Iglesias A. Inmunogenicidad de la vacuna cubana recombinante contra HVB en niños de 1 a 10 años, con esquema 0, 1, 2 meses. *Biomédica* 1993;13(3):161-3.
29. Galban GE, Bravo JR, Castañeda C, Toledo G, González Griego A, Delgado G. Ensayo de campo de la vacuna recombinante cubana (Heberbiovac HB). Estudio en recién nacidos hijos de madres AgsHB+. *Rev Cubana Med Trop* 1992;44(2):149-57.
30. Xifro MC, Rosa MF, Lavarias S. Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna recombinante anti-hepatitis B en niños argentinos. *Braz J Infect Dis* 1997;1:1.
31. González Griego A, Alerm A, Ramírez V, Salgado A, Vega I, López Pradere A, et al. Metodología de cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgsHB) aplicada a la investigación básico-clínica y de desarrollo-producción. *Rev Panam Infectol* (en prensa).

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

Dra. *Victoria Ramírez Albajés*. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Apartado Postal 6162. Avenida 31 e/ 158 y 190, reparto Cubanacán, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10600 Correo electrónico: market@cigh.edu.cu.