

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (ISCM-H)

Centro Nacional de Genética Médica

Departamento de Inmunología

**DINAMICA DE RESPUESTA INMUNE PRIMARIA Y SECUNDARIA. MODELO: ANTICUERPOS ANTI HBS**

\*Dra. Victoria Ramírez Albajés. Ave. 31 núm.18207 entre 182 y 184, Cubanacán, Playa. Ciudad de La Habana.

\*\*Dr. Antonio González Griego. Ave. 31 núm.18207 entre 182 y 184, Cubanacán, Playa. Ciudad de La Habana. [antonio.gonzalez@infomed.sld.cu](mailto:antonio.gonzalez@infomed.sld.cu)

\*\*\*Dra. Victoria E. González Ramírez. Calle 17 núm. 857. El Vedado. Ciudad de La Habana. Teléfono:8325194.

\*\*\*\*Dr. Josué Acosta Acosta. San Lázaro núm.612, 1er. piso entre Gervasio y Escobar. Centro Habana. Ciudad de La Habana.Teléfono: 8787074. [josue.acosta@cngen.sld.cu](mailto:josue.acosta@cngen.sld.cu)

\*\*\*\*\*Dra. Elsa García Castillo. Hidalgo núm.647 Apto. 31 entre San Pedro y Lombillo. Plaza. Ciudad de La Habana.Teléfono: 8820085.

\*\*\*\*\*Tec. Adonay Martínez. Calle 10 núm.106 Apto. 4 entre 1ª y 3ª, Mirarmar, Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono : 2095735.

\*\*\*\*\*Est. Edison Nájera. Quito. Ecuador

\*Especialista Segundo Grado. Instructor Inmunología.

\*\*Dr. en Ciencias Médicas. Profesor Titular y Principal de Inmunología.

\*\*\*Especialista Segundo Grado. Profesor Auxiliar Inmunología.

\*\*\*\* Especialista Segundo Grado. Profesor Auxiliar Inmunología.

\*\*\*\*\*Especialista Segundo Grado. Profesor Auxiliar Inmunología.

\*\*\*\*\*Técnico.

\*\*\*\*\*Estudiante Segundo Año Carrera de Medicina.

## RESUMEN

Se estudió la cinética individual y colectiva de la dinámica de la respuesta inmune y sus categorías, utilizando como modelo la respuesta de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus productor de la hepatitis B. En estudiantes de Medicina latinoamericanos, de 20 años promedio, se cuantificó la permanencia de niveles de anticuerpos después de 3 años de un esquema completo de inmunización y se encontraron valores promedio de 168 UI/L, un incremento de 757 UI/L en 15 días post refuerzo, lo que permitió estudiar el índice de memoria / durabilidad que fue 5,5 y conocer el incremento en UI/L por día y por microgramo de antígeno: 29 UI/  $\mu$ g de antígeno. Se estimó, a partir de los valores de durabilidad a los 3 años de vacunados, la intensidad de la respuesta post esquema, que fue 336UI/L; igualmente a partir de los valores alcanzados al analizar memoria, 925 UI/L, pronosticamos una seroprotección hasta 18 años más, es decir, hasta el 2023. Obtuvimos resultados preliminares de utilización del modelo cinético para estudio de inmunodeficiencia.

**Palabras clave:** Dinámica respuesta inmune, Categorías respuesta inmune, Memoria inmunitaria, respuesta primaria, respuesta secundaria, durabilidad de respuesta inmune, intensidad de respuesta estimada, pronóstico de durabilidad respuesta, dosis de refuerzo.

## INTRODUCCION

La dinámica de la respuesta inmune constituye, según nuestra consideración, la Ley de la Inmunología, e incluye las siguientes categorías: latencia, intensidad, duración y memoria, que tienen características distintivas de acuerdo con que se trate de una respuesta inmune primaria, puesta en contacto del individuo con un inmunógeno específico, por primera vez; o de una respuesta secundaria, por puestas en contacto sucesivas del mismo inmunógeno, devenido antígeno. Así, en la secundaria, el período de latencia o tiempo que media entre la puesta en contacto y la producción de efectores de la respuesta se hace más corto, su intensidad es de mayor magnitud y su duración o persistencia es más prolongada; además de que se modifican sus características en cuanto a afinidad e isotipos de Inmunoglobulinas, no Ig M, es decir, IgG, IgA o IgE, que tienen alta afinidad por el antígeno y son derivadas de las células de memoria desarrolladas durante la respuesta primaria y sobre cuyas vías de generación hay diferentes hipótesis a partir de trabajos experimentales recientes. <sup>1</sup>

Hemos estudiado esta dinámica utilizando, como modelo, la producción de anticuerpos anti- HBs contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) subtipo adw2 de vacuna recombinante de la hepatitis B.

Partimos de un metaanálisis previo de 29 trabajos, realizado por nosotros en poblaciones de diferentes continentes, en un total de 3746 individuos <sup>2</sup> y estudios individuales realizados por investigadores de nuestro grupo en estudiantes de Medicina de nuestro país, utilizando diferentes esquemas de inmunización. <sup>3</sup>

En el metaanálisis citado los valores de latencia, dado como porcentaje (%) de seroprotegidos después de la primera y segunda dosis de la vacuna fueron 20 y 70 respectivamente; la intensidad, dada como % de seroprotegidos al finalizar el esquema completo de 3 dosis, fue de 95 y la durabilidad estimada a partir del tiempo (  $T_{1/2}$ ) de caída de los anticuerpos, fue de aproximadamente 12 años; fue la memoria, considerada como la respuesta de anticuerpos después de una dosis de refuerzo administrada a individuos previamente vacunados y medida como el cociente Después/ Antes, ( D/A) > 4 veces.

Nos propusimos utilizar este modelo para realizar investigaciones de corte preventivo y pronóstico en personal de alto riesgo de exposición y diseminación, en estudiantes de Medicina, quienes han participado en forma activa en diferentes cursos electivos problémicos de Inmunología desde hace más de 3 años. Parte de estos trabajos ha sido objeto de presentaciones en Forum estudiantiles.

Con el objetivo de evaluar la cinética individual y colectiva de la dinámica de la respuesta inmune, y sus categorías, y como parte de la evaluación de inmunodeficiencia, en esta investigación utilizamos el siguiente método

## **METODO**

Se realiza un trabajo de corte vertical, retrospectivo, de intervención profiláctica y de pronóstico desde el punto de vista inmunológico. El tiempo para la primera parte (estudiantes) es el de duración del curso impartido para ellos, que fue de 15 días. En la segunda parte, el tiempo de duración del estudio post refuerzo fue de 5 semanas. Los criterios de exclusión son: la no participación voluntaria en el mismo y el uso de inmunosupresores desde la inmunización hasta el momento de iniciar la investigación. Criterio de retiro es el uso de inmunosupresores durante la investigación

### *1. Estudio de cinética de respuesta inmune secundaria en estudiantes de Medicina*

En 26 estudiantes de Medicina, de 20 años de edad promedio, sanos, quienes habían recibido esquema de vacunación 0, 1, 6 meses, con vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B (Heberbiovac HB), 3 años antes, y quisieron participar voluntariamente, previo conocimiento informado, estudiamos la respuesta inmune en condiciones basales, es decir, antes de la administración de dosis de refuerzo, cuantificando anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B (anti HBs) y 14 días después de una dosis de refuerzo de 20µg de vacuna, para analizar las 4 categorías de la respuesta inmune. Cuantificamos niveles de anti-HBs, utilizando métodos inmunoenzimáticos para el sistema de superficie del virus de hepatitis B obtenidos y producidos en nuestro Departamento. <sup>4, 5</sup> Para el análisis estadístico se utilizó prueba de T para series apareadas, considerando significativo los valores de T, para  $p=0,05$

Partimos de la categoría durabilidad (presente), para estimar la intensidad post-esquema, 3 años antes, lo cual consideramos pasado, e hicimos el análisis de la memoria inmunológica a través de la latencia, futuro inmediato, (días) y a partir del presente, pronosticamos la seroprotección en el futuro mediato (años).

Se estudió el índice Memoria/ Durabilidad, el Incremento en UI de anti HBs 14 días después de dosis de refuerzo de 20 µg de vacuna, como incremento en UI de anti HBs por día y como incremento en UI de anti HBs por µg de Ag vacunal inoculado.

### *2. Estudio de cinética de respuesta secundaria en un grupo de individuos menores de 20 años, inmunes al HBsAg de forma adquirida por vacunación previa, con esquema 0,1,6, meses que acuden a realizar chequeos a la consulta asistencial*

Se realizó determinación de anti HBs a las 1, 2, 3, 4, y 5 semanas después de una dosis de refuerzo de 20µg de vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B (Heberbiovac HB), para determinar cinética de respuesta secundaria

## **RESULTADOS**

## 1. Respuesta inmune en estudiantes de Medicina

Los valores de anti HBsAg antes y después del refuerzo fueron: antes, 168 UI / L y después (Memoria), 925 UI / L .

El análisis de los sueros pareados fue altamente significativo.  $p < 0.001$  y

$p < 0.01$  para  $t = - 5.6$  y  $z = - 2.8$  respectivamente.

Partiendo de los valores detectados en cada suero antes del refuerzo (168UI/L), se estimó el valor en el momento de culminar su esquema de vacunación, 3 años antes, que en promedio fue de 336 UI / L. El cálculo del cociente Memoria / Durabilidad (D1) fue de 5.5 y la diferencia en el tiempo estudiado (14 días) y suponiendo lineal la producción de anticuerpos el estimado es de 54 UI / día. Esta diferencia de Memoria y Duración (757 UI), teniendo en cuenta la dosis aplicada de refuerzo (20  $\mu\text{g}$ ), nos permitió calcular que en promedio se producen 38 UI/  $\mu\text{g}$  de antígeno. El pronóstico de durabilidad, suponiendo que se haya detectado la concentración de anticuerpos en su punto máximo y una semivida de 3 años, nos permitió pronosticar la permanencia de anticuerpos protectores hasta 18 años en promedio (Durabilidad estimada, o D 2). Figura 1.

## 2- Resultados preliminares de respuesta inmune secundaria en individuos de chequeo asistencial

Observamos valores promedio de anti HBs de 10UI/L a la 1ª semana; 20UI/L a la 2ª semana; 80 a la 3ª; 60 a la 4ª y 40 a la 5ª, muy diferentes a los observados en inmunodeficientes de nuestra consulta que no superan los niveles seroprotectores. Figura 2.

## DISCUSION

El estímulo de la respuesta inmune, en este caso secundario, constituye una alternativa a la aplicación de la medicina por evidencias, pues lo obtenemos, con características individuales, estresando la función esencial y elaboramos un diagnóstico. Pronosticamos además, eventos de profilaxis, en este caso de modo mediato.

El resultado que obtenemos antes del refuerzo es el que consideramos basal, y es el resultado de la categoría durabilidad, que es real, y le llamamos "presente"; el estimado a partir de éste, de lo que ocurrió post esquema, constituye la categoría intensidad, en este caso estimada, "pasado". El resultado de respuesta secundaria, a los 15 días post refuerzo, es la exploración de la categoría memoria, a partir de la cual hacemos el pronóstico antes dicho. Esto permite, a su vez, sentar las bases de la pérdida de permanencia de efectores de la respuesta inmune en condiciones basales en estudiantes de Medicina, quienes constituyen un grupo de riesgo de exposición y de transmisión, para saber cuándo debemos analizar la posibilidad de realizar otro refuerzo, que pudiera ser cuando los valores de anticuerpos sean menores de 10UI/L, valores considerados seroprotectores. <sup>6</sup>

Si la dinámica de caída de anti HBs ocurriera antes de lo pronosticado, consideramos que puede haber una inmunosupresión, como se ve con mayor frecuencia en trastornos del metabolismo de las proteínas y en otras inmunodeficiencias.

El alto grado de significación estadístico, en cuanto a la producción de anticuerpos post refuerzo, consideramos esté relacionado con las características de la edad de los estudiantes, 20 años; es decir, jóvenes con gran respuesta inmunitaria; lo que ocurre también con el pronóstico de durabilidad de los mismos hasta 18 años, valores que aunque similares, superan los pronosticados por nosotros en el metaanálisis anterior y coinciden con resultados reales de persistencia o durabilidad de anticuerpos anti HBs a niveles seroprotectores, encontrados por otros autores en estudios prospectivos, hasta 18 años después de esquema de vacunación realizados al nacimiento.<sup>7</sup>

Si la respuesta secundaria no supera niveles seroprotectores, hemos observado, de forma preliminar, niveles de anti HBs con tendencia a ser planos en casos de inmunodeficiencias atendidos en nuestros servicios asistenciales, muy diferentes a los encontrados en individuos normales clínicamente y con respuesta normal a otros marcadores de inmunidad, lo cual nos hizo incluir este parámetro en proyecto actualmente, en ejecución de caracterización de segmentos poblacionales de interés de la población cubana.

Este modelo cinético nos ha permitido, por tanto, integrar la docencia y la investigación, reafirmar los resultados obtenidos en nuestro metaanálisis previo, diseñar proyectos de investigación y aplicar los parámetros estudiados en nuestros servicios científico-técnicos asistenciales, como parte de la evaluación de inmunodeficiencia.

**ABSTRACT:** Dynamics of the immune primary and secondary response. Model, antibodies HBS.

It was studied the individual and collective kinetics of the dynamics of the immune response and their categories using like a model the response of antibodies against the antigen of surface of the virus producing of the hepatitis B. In students of Medicine 20 years old average, a permanency of antibodies of 168 UI/L was observed, after 3 years of a complete outline of immunization, an increment of 757 UI/L in 14 days post booster, what allowed to study the index by memory / durability that was 5.5 and to know the increment in UI/L per day (54 UI/day) and for antigen micro-gramme: 37.8 UI/ $\mu$ g. It was considered, starting from permanency of antibodies to the 3 years of vaccination, the intensity of the response post schedule that was 336UI/L, equally starting from the values reached in the memory, 925 UI/L, we prognosis a seroprotection up to 18 years or more, that is to say up to the 2023. We obtained preliminary results of use of the kinetic pattern for immune-efficiency study.

**Key words:** Dynamic immune response, Categories immune response, Immunitary memory, primary response, secondary response, durability of immune response, intensity of the thought response, prognosis of durability response, booster dose, students Medicine.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Inamine A, Takahashi Y, Baba N, Miyake K, Tokuhisa T, Takemori T. *et al* . Two waves of memory B-cell generation in the primary immune response. *Int Immunol*. 17(5):581-9; 2005.

2. Ramírez Albajés V., A. González Griego, I. Alerm Vega. Seguridad de la vacuna cubana Heberbiovac HB en poblaciones de América, Europa, Africa y Asia. Rev. Cubana Invest. Bioméd. 19 (1): 26-32; 2000.
3. VE. González Ramírez, A. González Griego, V. Ramírez Albajés, A. Alerm González. Inmunogenicidad de la vacuna cubana recombinante Heberbiovac HB en modelos experimentales y aplicados al humano. Rev. Cubana Invest. Bioméd. 19 (1): 33-43; 2000.
4. Ramírez Albajés V., a. González Griego, A. Alerm, M. Izquierdo. Immunoenzimatic method for the quantification of anti-HBs Biotecnol. Aplicada. 10: 17 ;1993.
5. González Griego A, A. Alerm, I.Vega , V.Ramírez. Quantification of the surface antigen of HBV (HBsAg) in biological simples for health care and preparative purposes. Biotecnol Aplicada. (10): 17; 1993.
6. Courouce AM. Prevention of viral hepatitis in haemodialysis units by means of anti HBs immunoglobulins. Transplant. Clin Immunol. (3): 77-81; 1978.
7. Yuen MF, Lim WL, Chan AO, Wong DK, Sum SS, Lai CL. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2 (10):941-5; 2004 Oct.

## ANEXO

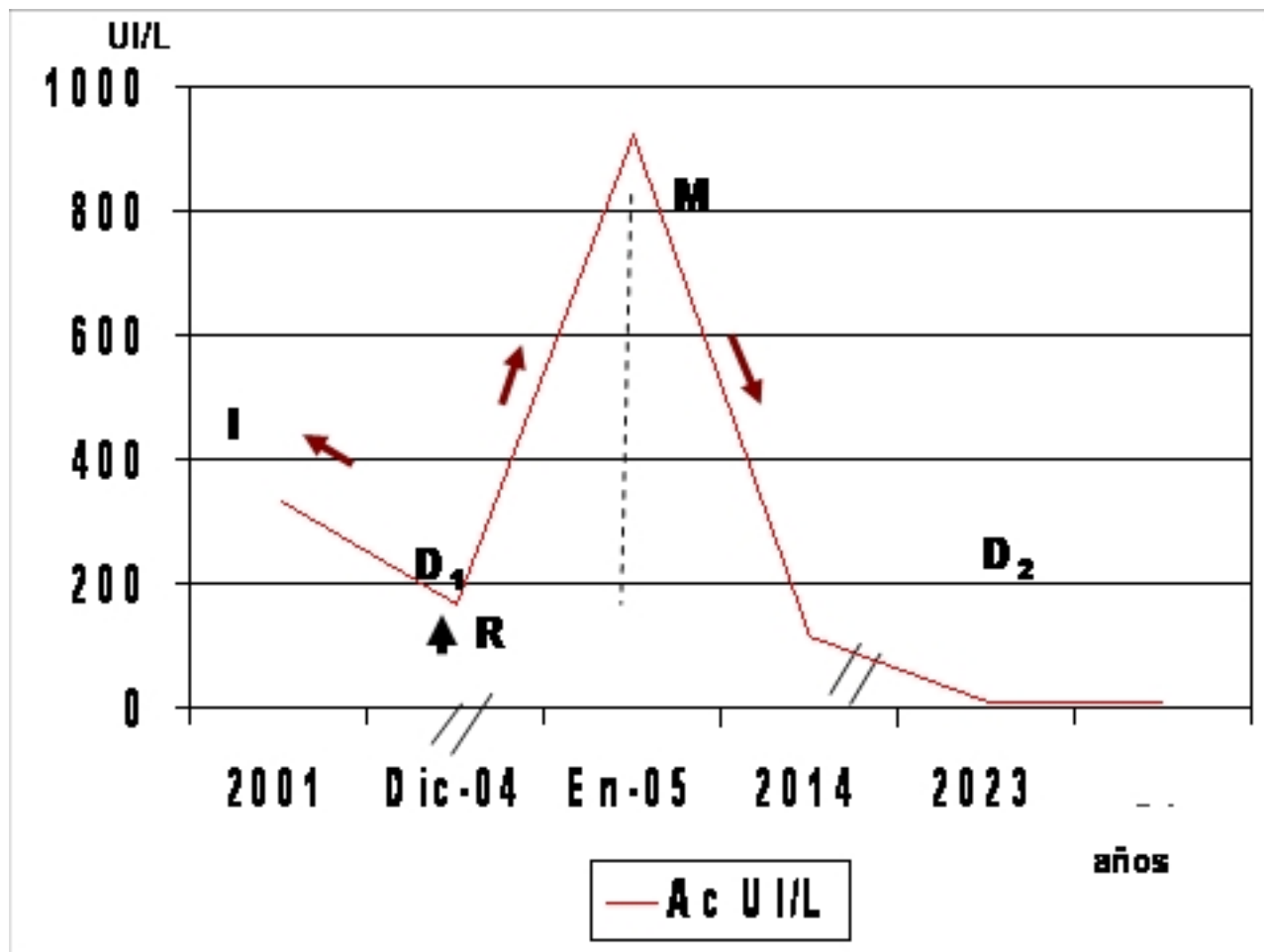


Fig. 1. Dinámica de respuesta inmune primaria y secundaria en estudiantes de Medicina. Categorías de respuesta inmune: D1 Duración Real = 168 UI/L; I: Intensidad Estimada = 336 UI/L; M: Memoria Real = 925 UI/L; D2: Duración Estimada = 18 años post refuerzo (R).

## Dinámica respuesta inmune secundaria (5 semanas)

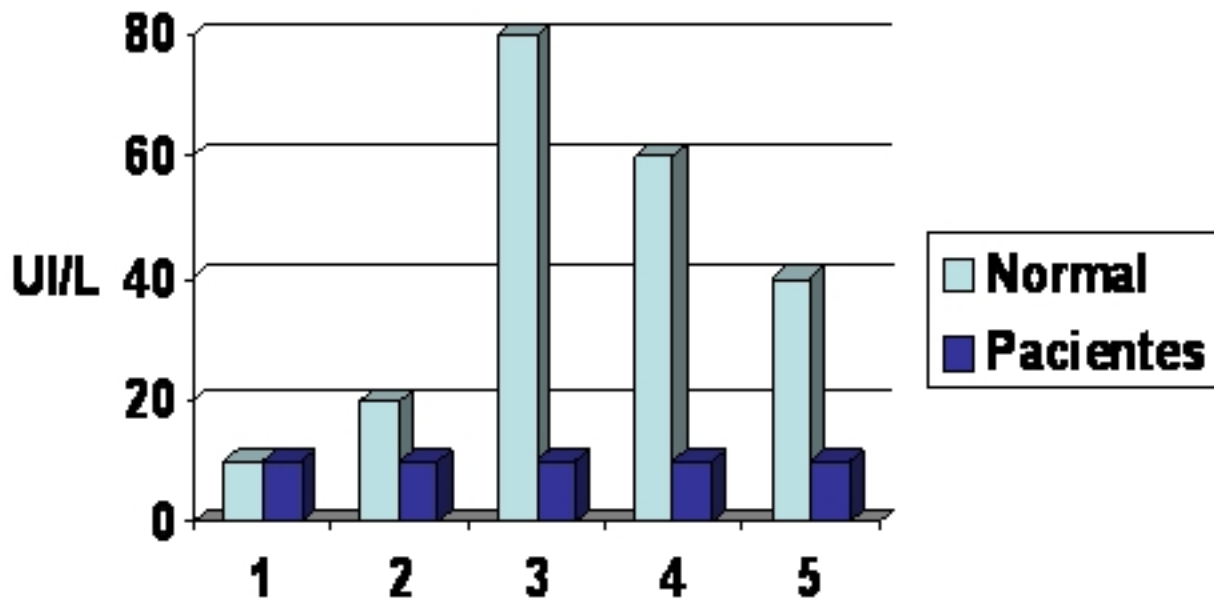


Fig. 2. Incrementos de respuesta secundaria en individuos normales con valores máximos de anti HBs a la 3<sup>a</sup> semana. Pacientes inmunodeficientes no sobrepasan niveles protectores.