

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (ISCM-H)
Hospital Pediátrico Docente William Soler

**RESPUESTA INMUNE-CELULAR Y HUMORAL
EN NIÑOS INMUNODEPRIMIDOS VACUNADOS
CON LA VACUNA CUBANA ANTI-HEPATITIS B**

*MsC. Dr. Ariel Jesús Jauma Rojo. Ave. 89 Núm. 15616 entre 156 y 158, La Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléfono: 261-5204. ariel.jauma@infomed.sld.cu

**MsC. Dra. Concepción Insua Arregui. Teléfono Centro trabajo: 644-3521 al 29 ext. 466.

***DrC. Dra. Consuelo Macías Abraham. Teléfono particular: 833-9574.
cmacias@hemato.sld.cu

****Técn. Carelia González Labrada. Teléfono particular: 260-9610.
carelia.glez@infomed.sld.cu

*****Técn. Maritza Bericiartu Méndez. Teléfono particular: 643-6100.
maritzabm@infomed.sld.cu

*Especialista Primer Grado en Inmunología. *Master* en Enfermedades Infecciosas. Asistente.

**Especialista Primer Grado en Inmunología. *Master* en Enfermedades Infecciosas. Instructor.

***Especialista Segundo Grado en Inmunología. Doctora en Ciencias Médicas. Auxiliar. Instituto de Hematología e Inmunología.

RESUMEN

La infección por el virus de la Hepatitis B (VHB) constituye un problema de salud mundial. Se realizó un estudio de la inmunogenicidad específica de la vacuna cubana HEBERBIOVAC-HB en niños inmunodeprimidos. Se seleccionaron 50 niños atendidos en nuestro Servicio y un grupo de 50 niños sanos como control, sin antecedentes de estar infectados por el VHB. El estudio se realizó a pacientes y controles al año de la última dosis para determinar los títulos de anticuerpos alcanzados mediante el método UMELISA y conocer la respuesta de hipersensibilidad retardada *in vivo* mediante la prueba cutánea, evaluando así

cualitativamente la respuesta inmune-celular. Se observó que los pacientes inmunodeprimidos respondieron adecuadamente a la vacuna contra la Hepatitis B y que después de un año de inmunizados la mayoría mantenía la protección, aunque siempre con niveles de respuesta por debajo del grupo control con diferencias estadísticamente significativas.

Palabras clave: Hepatitis B, vacuna, inmunogenicidad, inmunodeprimidos.

INTRODUCCION

La Hepatitis B es una enfermedad producida por un adenovirus, siendo el prototipo de la familia *hepadnaviridae*. Su período de incubación es aproximadamente de 1 a 6 meses y se transmite por sangre o fluidos contaminados, tales como semen, secreciones vaginales; de forma vertical (madre-hijo) y horizontal que incluye la vía parenteral-percutánea y sexual.^{1,2} La infección por el virus de la Hepatitis B (VHB) es causa de hepatitis aguda o crónica, co o superinfección con el virus delta, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular primario.^{3,4} Nuestro país posee una prevalencia de portadores crónicos del VHB entre baja e intermedia con variaciones regionales (0.8-1%)^{5,6} En Cuba se han dado pasos para el control, eliminación y posible erradicación de la Hepatitis viral tipo B, siendo uno de los aspectos desarrollados la producción de una vacuna recombinante cubana producida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y que ha sido aplicada en el programa nacional de inmunización.^{1,7,8} En estudios clínicos controlados se ha evidenciado la elevada inmunogenicidad de esta vacuna, incluidos grupos de baja respuesta como son los ancianos^{9,10,11} e inmunodeficientes.

Las inmunodeficiencias son defectos de uno o más de los componentes del sistema inmunitario que pueden provocar enfermedades graves^{11,12} por lo que los niños inmunodeprimidos constituyen un grupo de pacientes que presenta características especiales, tanto desde el punto de vista clínico como inmunológico.¹²

Objetivos

General: Caracterizar la inmunogenicidad de la vacuna cubana anti-Hepatitis B en niños inmunodeprimidos.

Específicos:

1-Determinar la respuesta inmune-celular y humoral específica en niños inmunodeprimidos vacunados con la vacuna cubana anti-Hepatitis B.

2-Comparar el comportamiento de la respuesta inmune-celular y humoral específica ante esta vacuna entre niños inmunodeprimidos y niños inmunocompetentes.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio aplicado, prospectivo y transversal en niños sanos e inmunodeprimidos que recibieron la vacuna anti-Hepatitis B cubana (HEBER-BIOVAC-HB). El estudio se llevó a cabo desde septiembre del 2006 hasta enero de 2007. La muestra quedó constituida por 50 niños sanos y 50 niños inmunodeprimidos; los sanos procedentes del policlínico Aleyda Fernández del municipio La Lisa, Ciudad de La Habana y los inmunodeprimidos, tanto celular como humoral, del Hospital Pediátrico Docente William Soler. (Ver Cuadro).

Tipo de inmunodeficiencia	No. de casos
Inmunodeficiencia celular	20
Inmunodeficiencia humoral	30

Fuente: Historias Clínicas.

Criterios de inclusión:

Grupo de niños sanos e inmunodeprimidos: De cualquier edad pediátrica por encima de 1^{1/2} años que recibieron la vacuna cubana anti-Hepatitis B y que no tuvieron antecedentes de infección alguna por el VHB.

Que sus padres o tutores estén de acuerdo con incluirlos en el estudio.

Criterios de exclusión:

Que no reúnan los criterios de inclusión.

Método: Se estudiaron los marcadores del sistema de superficie del VHB (HBsAg y Anti-HBs) por la técnica MICROELISA mediante el equipo SUMA. La evaluación de los resultados serológicos se realizó a través de la seroprotección (que tuvieran más de 10 UI/L de anti-HBs) y la hiperrespuesta (que tuvieran más de 100 UI/L de anti-HBs). Los que obtuvieron cifras menores de 10 UI/L de Anti-HBs se consideraron no protegidos. Para la evaluación de la inmunidad celular se desarrolló la prueba cutánea, utilizando como antígeno 2 µg de la vacuna cubana anti-Hepatitis B. Se leyó a las 72 horas considerándose positiva todo aquel que tuvo un diámetro mayor o igual a 4 mm. ¹ Se calcularon los valores medios de la concentración de anticuerpos y de la prueba cutánea tanto en controles como en pacientes. Se calculó el porcentaje de individuos que presentaron seroprotección y el porcentaje de los que

presentaron hiperrespuesta para ambos grupos. Se comparó a los hiperrespondedores de ambos esquemas utilizando la prueba Kruskal-Wallis, con un nivel de significación de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS Y DISCUSION

Al determinar la respuesta inmune-celular y humoral específica en los niños inmunodeprimidos, se observó que el valor medio de la concentración de anticuerpos fue de 72.1 UI/l y el valor medio de la prueba cutánea fue de 7.1 mm.

Se observó que los controles presentaron valores mayores de respuesta a la prueba cutánea con respecto a los inmunodeprimidos con diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$), lo que apoya los trabajos realizados por varios investigadores acerca de los trastornos fagocíticos y de la presentación antigénica que existen en los pacientes inmunodeprimidos^{13,14} Los resultados dentro de los valores normales que indican seroprotección en los pacientes inmunodeprimidos se deben a que todos los pacientes inmunodeprimidos estudiados procedieron de consultas de nuestro hospital, por lo que se encontraban correctamente dispensarizados y tratados por varias especialidades. Al determinar la respuesta inmune-celular y humoral específica en los niños sanos, se observó que el valor medio de la concentración de anticuerpos fue de 155.88 UI/l y el valor medio de la prueba cutánea fue de 10.1 mm.

Al establecer una comparación de los valores promedio de la concentración de anticuerpos y de la prueba cutánea entre los grupos estudiados (controles e inmunodeprimidos), se pudo observar que en cuanto al valor medio de los anticuerpos y de prueba cutánea existieron diferencias estadísticamente significativas, con una $p \leq 0.05$, a favor del grupo control. (Tabla 1).

Tabla 1. Valores promedio de anticuerpos anti-HBsAg y resultados de prueba cutánea en pacientes y controles

Grupo	Valor medio anticuerpos (UI/l)	Valor de p	Valor medio prueba cutánea (mm)	Valor de p
Controles	155.88		10.1	

		0.01		0.00
Inmunodeprimidos	72.1		7.1	

Fuente: Historias Clínicas.

Como conclusión podemos plantear que con el esquema de inmunización nacional establecido por el MINSAP se logra la seroprotección de la muestra estudiada y que los pacientes inmunodeprimidos respondieron con valores inferiores al grupo control tanto en la respuesta inmune-celular como humoral. Se comprobó que la vacuna cubana HEBERBIOVAC-HB es muy inmunogénica en este grupo, lo que avala aún más su uso y comercialización para prevenir la infección por el virus de la Hepatitis B en pacientes con otras enfermedades que constituyen grupos de riesgo. Todos los individuos inmunes tuvieron positiva la prueba cutánea.

ABSTRACT: Serological Immune response in immune compromised children treated with the anti hep-B Cuban vaccine

The infection for the virus of the Hepatitis B (VHB) it constitutes a problem of world health. Was carried out a study of the specific immunogenicity of the Cuban vaccine HEBERBIOVAC - HB in immunodepressed children. Children were selected assisted in our service and a group of healthy children as control, without antecedents of being infected by the VHB. The study was carried out to patient and controls to the year of the last dose to determine the titles of antibodies reached by means of the method UMELISA and to know the hypersensitivity answer slowed in alive by means of the cutaneous test, evaluating this way qualitatively the cellular immune answer. It was observed that the patient immunodepressed responded appropriately to the vaccine against the hepatitis B and that after one year of having immunized most maintained the protection, although always with answer levels below the group control with differences statistically significant.

Key words: hepatitis B, vaccine, immunogenicity, immunodepressed.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1-González V, García E, González GA, Ramírez V, Alerm A, Vingut JL. *et al.* Respuesta inmune-celular y humoral al año en estudiantes de Medicina y enfermería vacunados por primera vez en Cuba con Vacuna anti-Hepatitis B. Generalización mediante introducción al programa nacional contra Hepatitis B. (Trabajo presentado en el XI FORUM Nacional de Ciencia y Técnica). Ciudad de La Habana: ICBP Victoria de Girón; 1997.

2-González Griego M de J, Cinza Z, Ortega A, Gali MM. Estudio comparativo entre diferentes esquemas de administración de dos dosis con la vacuna cubana anti-Hepatitis B. *Rev. cub. Medicina tropical.* 1998;50(3):218-20.

3-Fieltelson M. Hepatitis B virus infection and primary hepatocelular carcinoma. *Clin Microbiol Rev.* 1992;2(2):275-301.

4-Sallie R, Bisceglie AM. Viral Hepatitis B and hepatocelular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 1994;1(23):567-569.

5-Pan American health Organization (PAHO). Hepatitis B epidemiology in America. Washington DC: PAHO;1996,p.73-85.

6- Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. Dirección Nacional de Estadísticas. MINSAP;2005.

7- Alerm González A, González Griego A, Ramírez Albajés V, Martínez Pérez M, Sosa Rodríguez S, Dacourt Flores A. Respuesta post-vacunal y persistencia de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis B en niños asmáticos y no asmáticos vacunados con HEBERBIOVAC-HB. *Rev.cub. invest. Biomed.* 2000;19(1):72-81.

8-Canada Communicable Disease Report. Proceedings of the consensus Conference on infected Health Care Workers: Risk for transmission of Bloodborne Pathogens. Final Report. 1998;15 (suppl):1-13.

9-Organización Mundial de la Salud. Avances en la lucha contra la Hepatitis B. *Rev. Panam. Salud Pública.* 1997;1:333-4.

10-Abbas AK. Inmunología Celular y Molecular. 4ª ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2002,p. 419-440.

11- Ballow M. Primary Immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:581-91.

12- Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary Immunodeficiencies. Am Fam Physician. 2003;68:2001-8.

13- Bonilla F, Geha R. Primary Immunodeficiency Diseases. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:571-81.

14- Antaya RJ, Gardner ES, Bettencourt MS, Daines M, Denise Y, Uthaisangsook S, Buckley RH, Prose NS. Cutaneous complications of BCG vaccination in infants with immune disorders: two cases and a review of the literature. Pediatr Dermatol. may-jun, 200118(3):205-9.