

Trabajos Originales

Efecto protector de una vacuna recombinante contra la hepatitis B siguiendo tres esquemas de inmunización. Lima - Perú 2004

Luis Marocho ^{1,2}, Herman Vildózola ¹, Esther Valencia ¹, Giuliana Romero ¹, Ana Huamán ¹, Luis Solano ¹, Jorge Chumpitaz ¹, Juan Medina ^{1,2}, Elizabeth Pareja ¹

Resumen

Objetivo: Demostrar que el efecto protector contra la hepatitis B en estudiantes del área de ciencias de la salud susceptibles se logra igualmente luego de completar tres esquemas de vacunación, uno convencional y dos acortados en tiempo y dosis. Diseño: Estudio experimental, controlado, abierto y con asignación aleatoria de grupo. Materiales y Métodos: Participaron 89 alumnos del último año de estudios (internado) de la Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, UNMSM, de ambos sexos y menores de 30 años, a quienes se asignó aleatoriamente a tres grupos de receptores de la vacuna, siguiendo uno de tres esquemas de vacunación: el convencional de tres dosis (0, 1 y 6 meses), el acortado de tres dosis (0, 1 y 2 meses) y acortado de dos dosis (0 y 1 mes). Se excluyó los vacunados contra hepatitis B y aquellos que fueron positivos a marcadores de antígeno de superficie (HBsAg) o anti core total (anti-HBc IgG). Según el cronograma establecido, se administró las dosis de vacuna recombinante contra virus de hepatitis B (REVAC-B) en concentraciones de 20 mcg/mL y se tomó muestras de sangre para la titulación de anticuerpos. Resultados: La edad promedio de los 89 alumnos fue 23,5 años, siendo 51,7% (46) del sexo masculino y 48,3% (43) del femenino. A los 30 días de la primera dosis, el 12,4% alcanzó protección, a los 30 días posterior a la segunda dosis, 98,8%, y a los 180 días, hubo 100% de protección. Conclusiones: En el presente estudio se obtuvo igual efecto protector contra la hepatitis B mediante la administración de la vacuna con tres esquemas diferentes: esquema convencional (tres dosis), esquema acortado (dos dosis) y esquema acortado (tres dosis). Se plantea la posibilidad de un esquema con dos dosis, el cual tendría un menor costo e igual beneficio.

Palabras clave

Hepatitis B; vacunas contra hepatitis B; vacunas sintéticas.

Protective effect of a recombinant vaccine against hepatitis B following three immunization schema

Abstract

Objective: To demonstrate that the protective effect against hepatitis B in susceptible health sciences students is similarly achieved following completion of three vaccination schema, one conventional and two shortened in time and doses. Design: Analytical,

experimental, longitudinal, prospective, and concurrent cohorts study. Materials and Methods: The study was performed in 89 last year (internship) Medical Technology students of both sexes and less than 30 year-old, from the Professional Academy School, Faculty of Medicine, San Marcos University. They were distributed in three vaccine receptors groups: one conventional at 0, 1, and 6 months, and two shortened to 0 and 1 month or 0, 1 and 2 months. We excluded those students vaccinated against hepatitis B and those positive to surface antigen markers (HBsAg) or total anti core (anti-HBc IgG). According to the cronogram established, we administered the hepatitis B virus recombinant vaccine (REVAC-B) at 20 mcg/mL concentrations and blood samples were obtained for antibody levels. Results: Average students age was 23,5 year-old, 51,7% (46) were male and 48,3% (43) female. At 30 days

¹ Instituto de Medicina Tropical Daniel A. Carrión. Facultad de Medicina, UNMSM. Lima, Perú.

² Instituto Especializado de Salud del Niño. Lima, Perú.

from the first dose, 12,4% showed protection; at 30 days post second dose, 98,8%, and at 180 days, 100% obtained protection. Conclusions: Protective effect against hepatitis B was obtained by three different vaccination schema: conventional (three doses), shortened (two doses), and shortened (three doses). We propose the possibility of administering the two doses plan with less cost and same benefit.

Keywords: Hepatitis B; hepatitis B vaccines; vaccines, synthetic.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis B es hoy la principal causa de enfermedad hepática en el mundo, estimándose que hay 3000 millones de personas infectadas y que 350 millones son portadoras (1).

El Perú, con una población aproximadamente de 23 millones de habitantes, tiene un promedio de prevalencia para el HbsAg entre 1 y 2% (2). Sin embargo, por su variada geografía, hábitat y los grupos de población distribuidos en las diversas áreas geográficas, tenemos zonas hiperendémicas en la región de la selva alta, que incluye a 10 departamentos que cuentan con selva alta y áreas rurales de la selva baja. Las cifras difieren, encontrándose 23% en las zonas endémicas selváticas y 6% en las no endémicas. En la costa, la prevalencia fluctúa entre 1 y 3,5% (3,4). En la sierra, la prevalencia es baja en las localidades de la vertiente occidental de los Andes y de media a alta en valles interandinos de la vertiente oriental de la cordillera de los Andes, como Abancay y Huanta.

En los grupos de riesgo, como el caso de trabajadores de salud, la prevalencia también llega a 23% (5).

Una vez adquirida la enfermedad, una proporción variable de los infectados, después de pasar una etapa aguda en forma sintomática o asintomática, se transforma en portador crónico del virus. Estos portadores son el principal reservorio de la enfermedad. Se estima que 25% de los portadores evoluciona hacia una cirrosis y alrededor de

0,5% a 1%, al cáncer hepatocelular primario (6). La posibilidad de ser portador de hepatitis B varía en relación inversa con la edad de la adquisición de la infección. Cuando el contacto de un niño se hace en el momento del parto por una madre HBsAg +, y sobre todo si es HBsAg +, la probabilidad de que el niño se transforme en portador es de 85% a 90% (7). En cambio, si la infección es en un adulto, solo 6% a 10% evoluciona a la portación (8).

Los accidentes biológicos también son fuente potencial de riesgo de enfermedades serias entre los trabajadores de la salud, habiéndose documentado casos de hepatitis B, hepatitis C e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) luego de un accidente biológico (9). A este riesgo también están expuestos los estudiantes de medicina, que al igual que los alumnos de Tecnología Médica entran en contacto con pacientes durante las tomas de muestras, procesan muestras biológicas en el laboratorio, manejan elementos punzo cortantes en las extracciones de muestras o que realizan un uso inadecuado de estos, a veces por inexperiencia, exceso de confianza o descuido.

La OMS ha recomendado la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B con la finalidad de prevenir a la población. Es por esta razón que nos propusimos realizar el estudio de evaluación de la seroconversión en grupos expuestos, empleando esquemas que puedan tener el mismo efecto que el esquema convencional, pero en menor tiempo (0, 1 y 2 meses) y con menor costo (0 y 1 mes).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: Estudio experimental, controlado, abierto, y con asignación aleatoria de grupo.

El esquema convencional de aplicación de la vacuna contra la hepatitis B ha sido

diseñado para ser aplicado en tres dosis en 0, 1 y 6 meses. En la actualidad, se ha incluido dentro del programa de inmunizaciones para los recién nacidos la aplicación de la vacuna contra el virus de la hepatitis B y para el personal del salud es un requisito haber sido inmunizado antes de ingresar a laborar a un centro de salud. Sin embargo, existe un porcentaje de ellos que a pesar de las recomendaciones sigue trabajando sin esta protección.

El presente trabajo plantea dos esquemas acortados de aplicación de la vacuna, uno de ellos con dos dosis (0 y 1 mes) y el segundo con tres dosis, pero en un período de 2 meses (0, 1 y 2). También, se incluye como control el esquema convencional, para luego comparar los resultados posterior a los controles de titulación de anticuerpos.

Participaron 101 alumnos del último año de estudios (internado) de la EAP de Tecnología Médica dos de ellos fueron eliminados porque a la evaluación preliminar fueron positivos a uno de los criterios de exclusión como antecedentes de vacunación contra hepatitis B y ser positivo a alguno de los dos marcadores, Ag de superficie o anti core total. Quedaron entonces 99, los cuales conformaron tres grupos, cada uno de ellos de 33 alumnos receptores de la vacuna en esquemas diferentes de administración: convencional con tres dosis, acortado con tres dosis y acortado con dos dosis.

Un total de 10 alumnos discontinuaron su participación en el estudio después del segundo control serológico, quedando 89 hasta el final.

Se procedió a realizar las coordinaciones con los alumnos de Tecnología Médica para informarles sobre los esquemas de inmunizaciones a emplear contra hepatitis B y se les hizo llegar un formato de consentimiento (Declaración de Helsinki) para ser incluido dentro del proyecto de investigación.

Una vez aceptada su participación, se procedió a tomar una muestra de sangre basal y se la estudió con dos marcadores de hepatitis B: antígeno de superficie y anti core total. Obtenidos los resultados, se excluyó del estudio aquellos que tuvieron alguno de los dos marcadores positivos.

Se procedió a formar los grupos a ser sometidos a los esquemas de inmunización: esquema convencional (0, 1 y 6 meses), esquema acortado (0, 1 y 2 meses) y esquema acortado con dos dosis (0 y 1), procediendo a aplicar la primera dosis de vacuna recombinante REVAC B, elaborada en los laboratorios de *Serum Institute* de la India, por el Centro de Genética y Biotecnología de la India, en concentraciones de 20 mcg/mL, vía intramuscular, en la región deltoidea. Cada uno de ellos quedó registrado en un padrón, en el cual se hizo el seguimiento y evaluación de los participantes.

Los grupos fueron citados a los 30 días de la primera aplicación, para realizarles una toma de muestra de sangre y aplicar la segunda dosis. En esta etapa, se citó a todos para un nuevo control de anticuerpos contra el antígeno de superficie y al esquema acortado (0, 1 y 2), para la aplicación de la última dosis. El grupo del esquema convencional fue citado al quinto mes de la segunda dosis, para realizarles también una toma de muestra de sangre y aplicarles la tercera y última dosis.

Se realizó en total cuatro titulaciones de anticuerpos contra el antígeno de superficie, por el método de Elisa (Marca BIODIA), a cada participante, a partir de la primera dosis: al 1º, 2º, 6º y 7º mes. Así también, al 2º mes se dosó antígeno de superficie a todos los participantes de los tres grupos, para encontrar posible infección reciente.

Para la obtención de los títulos, se efectuó una representación gráfica, colocando en el eje de abscisas las concentraciones de anti-

HBs del control negativo (0 mUI/mL), calibrador positivo débil (10 mUI/mL) y calibrador positivo fuerte (100 mUI/mL) y en el eje de las ordenadas los valores de absorbancia obtenidos a 450 nm, uniéndose los tres puntos.

La determinación de la concentración anti-HBs en las muestras se realizó interpolando en la gráfica los datos de las lecturas de las absorbancias de los sueros procesados.

A cada participante que concluyó con las dosis aplicadas y controles, se le entregó una constancia de estar vacunado, así como los resultados de la titulación de anticuerpos.

RESULTADOS

Un total de 89 alumnos recibió las dosis establecidas para el estudio y fueron sometidos a controles para titulación de anticuerpos (Ac) contra el antígeno de superficie (Ag S).

Por no haber acudido a recibir las dosis y/o controles de Ac contra el Ag S, 10 alumnos tuvieron que abandonar el estudio, quedando al final 89.

La edad de los participantes osciló entre 19 y 30 años, con un promedio de 23,5 años, en general, de los cuales 51,7% (46) era del sexo masculino y 48,3% (43) del sexo femenino. Ello se muestra en la Tabla 1.

Ninguno tenía antecedentes de vacunación contra hepatitis B.

A los 30 días de la primera dosis, 10,4% presentó títulos protectores entre 10 y 150 mUI/mL.

A los 30 días de la segunda dosis, 98,8% alcanzó seroprotección, siendo el menor título de 17 mUI/mL y el mayor de 1,350 mUI/mL.

A los 180 días de la primera aplicación, el 100% estaba seroprotegido.

Según se observa en las Tablas 2 y 3, y Figura 1 de los tres esquemas de vacunación, con dos dosis todos alcanzaron seroprotección.

El 99% de los inmunizados en la primera dosis no presentó síntoma alguno, excepto uno que reportó un fuerte dolor de cabeza, pero que luego se comprobó fue otra la causa. En la segunda dosis, el 100% no reportó molestias.

En la tercera dosis, 80% manifestó haber tenido dolor localizado en la zona de aplicación, el cual desapareció a los pocos días.

DISCUSIÓN

Habiéndose observado que la mayor parte de las personas que inician el esquema convencional de inmunización contra la hepatitis B no lo concluye, lo cual resulta explicable por el largo tiempo que transcurre hasta la recepción de la tercera dosis de la vacuna (dosis protectora), fue interés del grupo de trabajo probar otros esquemas alternativos de vacunación que confieran protección contra dicha enfermedad en menor tiempo y a un menor costo.

En el presente estudio, se ha logrado demostrar la seroprotección de 100% de los vacunados con los tres esquemas. Al igual que con el esquema convencional de tres

Tabla 1. Población estudiada según esquema, edad y sexo.

Grupo según esquema	Población total (n=89)	Edad promedio	Sexo	
			F	M
Nº1 Convencional (0,1,6)	32	23,02	13	19
Nº2 Acortado (0,1)	26	24,19	16	11
Nº3 Acortado (0,1,2)	31	22,71	18	13

Tabla 2. Títulos promedios de anticuerpos en el tiempo.

Esquemas	Meses			
	1 ^{er}	2 ^o	6 ^o	7 ^o
Convencional (0,1,6)	5	162,5	563	979
Acortado (0,1)	8	700	720	745
Acortado (0,1,2)	9	475	685	705

Tabla 3. Porcentaje de protección en controles serológicos.

Esquemas	Meses			
	1 ^{er}	2 ^o	6 ^o	7 ^o
Convencional (0,1,6)	8,50%	97%	100%	100%
Acortado (0,1)	9,67%	100%	100%	100%
Acortado (0,1,2)	11,7%	100%	100%	100%

dosis (0, 1, 6), al que se le atribuye el mejor efecto protector, se obtuvo similar respuesta con los esquemas acortados de vacunación, sea el de dos dosis (0 y 1 mes) como el de tres dosis (0, 1 y 2 meses).

El investigador cubano Gonzáles Griego (10) también demostró, en su estudio con dos dosis que, posterior a la segunda administración, la población adquirió seroprotección. Sin embargo, el intervalo que ellos utilizaron fue el de dos meses, mientras que nosotros lo hicimos al mes de la primera.

Najib ul-Haq (11) también empleó el esquema con dos dosis y de acuerdo al esquema empleado por nosotros de 0 y 1 mes, obteniendo títulos protectores. La diferencia con su estudio fue que, a la vez compararon concentraciones de 10 y 20 ug, mientras que nosotros aplicamos la dosis con 20 ug /mL, pero obteniendo resultados similares. Los títulos obtenidos por ellos tiene un promedio de seroconversión de 88,9% en población cuyas edades fluctuaban entre 15 y 50 años y nosotros tuvimos 98,9% de protección al segundo mes de la primera dosis. Cabe señalar que, las edades de nuestra población están comprendidas entre los 19 y 30 años, grupo que tiene una mejor respuesta inmunológica.

En un estudio realizado en el Instituto Peruano de Seguridad Social (12), se aplicó el esquema de 0, 1 y 2 meses en 211 trabajadores de la salud de la institución, cuya edad promedio fue 40 años; obtuvieron 83% de protección luego de la segunda dosis

y nosotros, como ya hemos mencionado, 98,9, pero con un grupo de edad diferente.

También, cabe señalar que en el presente estudio todos los participantes al 7^o mes presentaron hiperrespuesta, al igual que en trabajos mencionados y publicados (13,14,15).

Para terminar, se propone hacer el seguimiento de los participantes que recibieron la vacuna siguiendo el esquema de dos dosis, con el objeto de conocer cuál sería el nivel de anticuerpos que alcancen en el tiempo, cuándo empezaría el declive y por cuánto tiempo se mantendrían los títulos protectores.

Así también, se propone hacer un estudio con una población más numerosa y de edades diversas con el esquema de dos dosis, para garantizar la cobertura de protección en edades mayores de 30 años en nuestro medio.

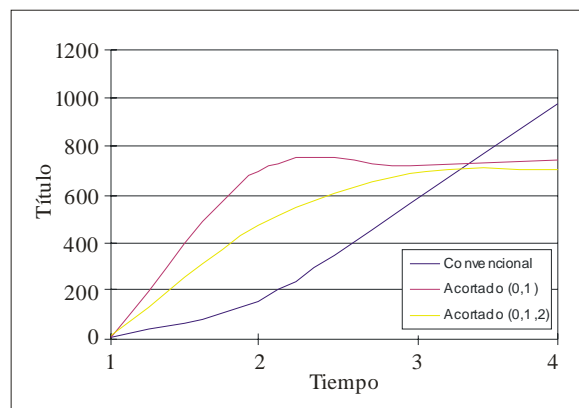


Figura 1. Esquema de dosaje de anticuerpos.

En conclusión, en el presente estudio se logró alcanzar igual efecto protector contra la hepatitis B mediante la administración de la vacuna con tres esquemas de vacunación diferentes: esquema convencional (tres dosis), esquema acortado (dos dosis) y esquema acortado (tres dosis). En el grupo estudiado, se alcanzó el efecto protector en una proporción considerable de personas vacunadas después de la segunda dosis. Los dos esquemas acortados, el que corresponde a la administración de dos dosis en un periodo de tiempo de un mes, así como el de tres dosis en dos meses, confirieron protección a la totalidad de vacunados. Se plantea la posibilidad de un esquema con dos dosis, el cual tendría un menor costo e igual beneficio.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Superior de Investigación de la UNMSM, por la financiación del proyecto de investigación. Al Dr. Hugo Díaz Lozano, Presidente del Directorio de ESKE Group por la donación de la vacuna recombinante REVAC B, elaborada en los laboratorios de Serum Institute de la India por el Centro de Genética y Biotecnología de la India. A los alumnos de la Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica Área de Laboratorio Clínico, Promoción 2000 y 2001, por su participación voluntaria en la realización del trabajo. A la Lic. Carmen Rosales, por su apoyo logístico en los kits de Elisa BIODIAG, para la titulación de anticuerpos. A la Srta Patricia Abanto, por su eficiente apoyo técnico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krabshuis JH, Friend M, Tytgat GNJ. Vacunación contra Hepatitis B. Guías prácticas. OMGE; 2002.
2. Vildosola H, Farfan G, Colan E, Delgado G, Mendoza L, Pineda R, et al. Prevalence of hepatitis B surface antigen in general population of coast, mountain and forest regions of Peru. A preliminary report. Rev Gastroenterol Peru. 1990;10(3):96-101.
3. Méndez M, Arce M. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis vírica en diversos grupos de población del Perú. Bol Of Sanit Panam. 1989;106(2):127-38.
4. Vasquez S, Cabezas C, Garcia B, Torres R, Larrabure G, Suarez M, et al. Prevalencia de portadores de HBsAg y anti-HBs en gestantes residentes en áreas de diferente endemicidad de HVB en departamentos de Centro-Sur del Perú. Rev Gastroenterol Peru. 1999;19(2):110-5.
5. 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 Peru. 1994;14:123-4.
6. Beasley R, Hwang L-Y. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Vyas GN, Dienstag SC, Hofnagle SH. Viral Hepatitis and liver disease. New York: Gnene y Stratton; 1984. p. 209-24.
7. Centers for Disease Control & Prevention. Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR. 1991;40(13):1-25.
8. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Nature history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology. 1987;92(6):1844-50.
9. Diaz Martinez LA, Cadena Afanador Ldel P. Riesgo de infección por hepatitis B entre estudiantes de medicina peruanos luego de exposición a sangre y líquidos corporales. Rev Gastroenterol Peru. 2003;23(2):107-10.
10. Gonzalez-Griego Mde J, Cinza Z, Ortega A, Gali MM, Santoyo ME, Garcia G, et al. Estudio comparativo entre diferentes esquemas de administración de 2 dosis con la vacuna cubana antihepatitis B. Rev Cubana Med Trop. 1998;50(3):218-20.
11. ul-Haq N, Hasnain SS, Umar M, Abbas Z, Valenzuela-Silva C, Lopez-Saura P. Immunogenicity of 10 and 20 ug hepatitis B vaccine in a two-dose Schedule. Vaccine. 2003;21(23):3179-85.
12. Zumaeta E, González A, Ramírez V, Figueroa R. Immunogenicidad de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B en trabajadores de la salud peruanos. Rev Cuabana Invest Biomed. 2000;19(1):44-50.
13. Julia O, González Griego A, Ramírez Albajés V, Rojas MC, Iglesia A. Immunogenicidad de la vacuna cubana recombinante contra HVB en niños de 1 a 10 años, con esquemas 0-1-2 meses. Biomédica. 1993;13(3):161-3.
14. 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 Infectolog. 1998;2:76-89.
15. Ruiz MA, Alfaro W, Fainsgezicht I. Evaluación de la respuesta serológica a la vacuna contra la hepatitis B en una población laboral hospitalaria. Rev méd Hosp Nac Niños (Costa Rica). 1999;34 supl 1:53-9.

Manuscrito recibido el 15 de febrero de 2006 y aceptado para publicación el 10 marzo de 2006.

Correspondencia: Dr. Luis Marocho Chahuayo
Instituto de Medicina Tropical "Daniel A. Carrion"
Ciudad Universitaria UNMSM.
Av. Venezuela s/n. Lima 1, Perú
Correo-e: lmarocho@yahoo.es