

## HEPATITIS B: INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA RECOMBINANTE CUBANA ANTI-HBV EN TRABAJADORES DE LA SALUD VACUNADOS SIN SEROPROTECCION

ANGELA B. HOYOS (1), VICTORIA RAMIREZ ALBAJES (2), ANTONIO GONZALEZ GRIEGO (3),  
CARMEN CECILIA TRUJILLO (4), OSCAR JULIAO (5), PATRICIA PRIETO (5), MONTSERRAT NOGUERA (6)

Medimos anti-HBVs a 153 trabajadores de la salud del Hospital Infantil Universitario, "Lorencita Villegas de Santos" en Santafé de Bogotá, a quien se les había vacunado contra la Hepatitis B en los últimos 4 años. 124 habían recibido tres dosis (6 con refuerzo), 18 dos dosis y 11 una sola dosis; no tenían títulos el 25%, 33% Y 73% respectivamente. Estos trabajadores tenían promedios de edad de 40 años. Se vacunaron 32 de estos trabajadores sin títulos con 1 dosis de 20 mgms de la vacuna cubana recombinante y se cuantificaron títulos anti-HBVs antes y 15 días después de la vacunación con método inmuno-enzimático cuantitativo a ciegas; obteniéndose seroconversión en el 81% ( $> UI/L$ ), seroprotección en el 75% ( $\geq 10 UI/L$ ), y 56% de los individuos tuvieron valores superiores a 100 UI/L. Estos resultados son altamente significativos y dan una alternativa para un grupo de trabajadores de la salud que no ha logrado títulos protectores y plantea una posibilidad para las poblaciones con factores que los cataloguen como "malos respondedores".

### INTRODUCCION

En el mundo entero los trabajadores de la salud que son un grupo de alto riesgo,(1 2 3 4 5) han subestimado la magnitud de la problemática de la Hepatitis B a pesar de los trabajos(6 7) que han mostrado que en salud pública es mucho más grave la hepatitis B que el SIDA sin querer restarle importancia a este último (8) debido a su asociación con el antígeno delta, (9 10 11) la hepatitis crónica y

el hepatocarcinoma (11 12). Se ha estimado que en el mundo hay 300 millones de portadores crónicos, 25-30 % de los cuales morirán por enfermedad hepática crónica o hepatocarcinoma (7 11). En Colombia, se han realizado trabajos epidemiológicos (13) y de perfil diagnóstico (14) que señalan la importancia de la problemática a nivel nacional como parte del programa de control (15) en cuanto a profilaxis. La vacuna cubana obtenida por vía recombinante y producida en el centro de Ingeniería Genética y

---

(1) Neonatóloga, Hospital Infantil Universitario "Lorencita Villegas de Santos". Santafé de Bogotá, Colombia.

(2) Victoria Ramírez Albajés, M. D. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La Habana, Cuba.

(3) Antonio González Griego, M.D. Ph. D. Instituto Superior de Ciencias Médicas (ISCM). La Habana, Cuba.

(4) Carmen Cecilia Trujillo, Bacterióloga. Hospital Infantil Universitario "Lorencita Villegas de Santos". Santafé de Bogotá, Colombia.

(5) Oscar Juliao M.D. M.S.P. Asesor de Epidemiología, Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá, Colombia.

(5) Patricia Prieto, Enfermera Epidemióloga. Hospital Universitario "Lorencita Villegas de Santos". Santafé de Bogotá, Colombia.

(6) Montserrat Noguera. Laboratorios Bio-Lehner S.A. Santafé de Bogotá, Colombia.

Biocología de La Habana se ha estudiado en Cuba con excelentes resultados (16) y también en nuestro medio en el Instituto Nacional de Salud con estudios muy prometedores que potencialmente la ponen como la mejor en inmunogenicidad. (17)

## MATERIAL Y METODOS

En Septiembre 1991 se estudiaron 153 trabajadores de la salud del Hospital Infantil Universitario "Lorencita Villegas de Santos" que habían sido vacunados contra la Hepatitis B en los últimos 4 años con esquemas y dosis diferentes para ver su estado de inmunidad con el método de ELISA (Abbott) en el laboratorio del hospital. De las personas que resultaron sin inmunidad, 32 aceptaron entrar en el siguiente estudio: Detección cuantitativa de niveles antes de la vacunación por método de Organon Teknika, vacunación con 1 dosis de 20 fgm de la vacuna cubana recombinante IM en el deltoides y medición de niveles 15 días después de la vacunación. Se utilizó solamente 15 días para estar seguros que la respuesta serológica que se obtenía era inmediata (primaria) que probablemente es la de mejor calidad y duración. Las mediciones de niveles se hicieron simultáneamente (antes y después) en el Instituto Nacional de Salud a ciegas. Los resultados se cuantificaron, se les hizo el estudio estadístico pertinente  $X^2$  de series apareadas (18) y se presentan en gráficas y tablas. Se consideró significativo cuando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

De los 153 trabajadores de la salud estudiados, 124 habían recibido tres dosis (6 con refuerzo), 18 dos dosis y 11 una sola dosis. El estado inmunitario se describe en la Tabla No. 1. Las características de los 32 trabajadores que entraron al estudio se describen en la tabla No. 2. Vale la pena anotar que de los 32 que por el método de ELISA aparecían como negativos, 2 tenían títulos por el método cuantitativo de Organon Teknika aunque solamente a niveles bajos no protectores.

Como se puede ver también en la tabla No. 2, solo 6 adultos no hicieron seroconversión pasando de 2/32 (8%) a 26/32 (81%). Para la seroprotección definida internacionalmente como  $\geq 10$  UI/L, (19)

TABLA No. 1  
INMUNIDAD DE TRABAJADORES  
DE LA SALUD ESTUDIADOS

Número de dosis	Totales	Negativos	Porcentaje
3 Dosis más Refuerzo	6	1	16.7%
3 Dosis	118	29	24.6%
2 Dosis	18	6	33.3%
1 Dosis	11	8	72.7%
Total	153	44	28.8%

pasaron de (0/32) a 24/32 (75%); esta diferencia es altamente significativa con  $X^2$  de 36 a 38 para seroconversión y seroprotección respectivamente y  $p < 0.0001$ . Además se lograron niveles mayores de 100 UI/L en 18/32, o sea 56 % de los casos (ver gráficas No. 1 y 2).

## DISCUSION

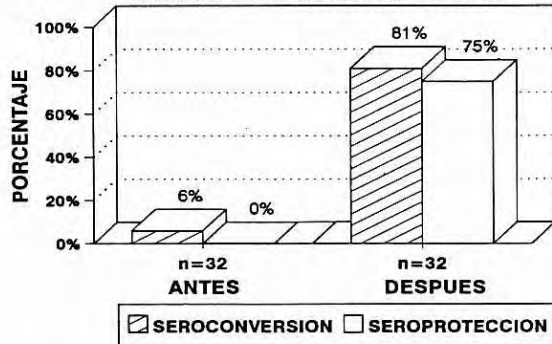
Si tenemos en cuenta que el grupo de personas estudiados no tenían niveles detectables de anticuerpos a pesar de haber recibido un número variable de otras vacunas y además tener un promedio de edad de 40 años podríamos categorizarlos como un grupo "hiporespondedor". El lograr una respuesta de seroconversión del 81% y una seroprotección del 75% con una sola dosis estándar (altamente significativo) es evidencia de una buena capacidad antigénica de esta vacuna en estudio. Otra evidencia de efectividad en su capacidad antigénica es la categorización de respondedores con un 56 % de niveles mayores de 100 UI/L (ver gráfica No. 2). Como conclusión podemos considerar que la vacuna recombinante cubana es una buena alternativa para "hiporespondedores" por lo menos dentro de los trabajadores de la salud y plantea la necesidad de nuevos estudios en otros grupos de población con la misma problemática.

TABLA 2

PERSONAL VACUNADO SELECCIONADO NO REACTIVO DE 153 CASOS																
CASO	DOSIS			AÑO ÚLTIMA	INTERVALOS			TIPO DE		EDAD	SEXO	TÍTULOS		TÍTULOS NUEVOS (UI/L)		PROFESION
	Nº	1º	2º		3º	DOSIS	1 MES	1-6 M	> 6			VACUNAS	MERK	SPECIA	anteriores	
												absorvancia	Nov-91	VACUNACION	15 días	
1	1	1	1	1989		1º	2º		1, 2 y 3º	35	F	0.004	0	18-Nov-91	0	LABORATORIO
2	1	1	1	1990	1 y 2º				1, 2 y 3º	38	M	0.017	0	18-Nov-91	0	LABORATORIO
3	1	1	1	1990		1 y 2º			2º y 3º	35	F	0.016	0	19-Nov-91	0	ENFERMERIA
4	1	1	1	1989	1 y 2º				1, 2 y 3º	30	F	0.019	0	19-Nov-91	0	LABORATORIO
5	1	1	1	1990	1 y 2º				1, 2 y 3º	58	M	0.019	0	18-Nov-91	0	ANESTESIA
6	1	1	1	1988		1 y 2º			2º y 3º	40	F	0.018	0	22-Nov-91	0	ENFERMERIA
7	1	1	1	1989		1 y 2º			1, 2 y 3º	42	F	0.016	0	18-Nov-91	4	LABORATORIO
8	1	1	1	1989	2º	1º			1, 2 y 3º	60	M	0.015	0	18-Nov-91	8	MEDICO CLINICO
9	1	1	1	1990		1 y 2º			1º	37	F	0.011	0	20-Nov-91	13	ENFERMERIA
10	1	1		1988	1º				1º y 2º	42	F	0.015	0	18-Nov-91	14	ENFERMERIA
11	1	1		1989		1º			1º y 2º	41	F	0.062	0	18-Nov-91	37	LABORATORIO
12	1	1	1	1989		1 y 2º			2º y 3º	43	F	0.010	7	19-Nov-91	72	ENFERMERIA
13	1	1	1	1990	2º	1º			1, 2 y 3º	49	F	0.041	0	19-Nov-91	94	ENFERMERIA
14	1	1	1	1989		1 y 2º			1, 2 y 3º	39	M	0.041	0	18-Nov-91	98	MEDICO CLINICO
15	1	1	1	1990	1º	2º			1, 2 y 3º	34	F	0.044	0	19-Nov-91	154	ENFERMERIA
16	1			1989					1º	48	F	0.019	0	18-Nov-91	182	LABORATORIO
17	1	1	1	1990		1 y 2º			1, 2 y 3º	41	F	0.070	0	24-Nov-91	192	ENFERMERIA
18	1	1	1	1989		1º	2º		2º y 3º	46	F	0.013	0	24-Nov-91	200	LABORATORIO
19	1	1	1	1989		1º	2º		2º y 3º	43	F	0.015	0	24-Nov-91	221	LABORATORIO
20	1			1989					1º	38	M	0.050	0	19-Nov-91	226	MEDICO CLINICO
21	1	1	1	1989		1 y 2º			1, 2 y 3º	25	M	0.023	0	18-Nov-91	230	LABORATORIO
22	1	1		1989		1 y 2º			1º y 2º	24	F	0.016	5	18-Nov-91	236	LABORATORIO
23	1			1989					1º	39	M	0.015	0	19-Nov-91	261	MEDICO ORTOPED.
24	1	1	1	1989		1º	2º		1, 2 y 3º	39	F	0.012	0	18-Nov-91	264	LABORATORIO
25	1	1	1	1990	1 y 2º				1, 2 y 3º	48	M	0.068	0	18-Nov-91	272	MEDICO CIRUJANO
26	1			1990					1º	51	M	0.019	0	22-Nov-91	274	HEMATOLOGO
27	1	1		1989		1º			1º y 2º	28	F	0.032	0	18-Nov-91	276	INMUNOLOGIA
28	1	1	1	1989		1º	2º		1, 2 y 3º	31	F	0.062	0	19-Nov-91	281	ENFERMERIA
29	1	1	1	1989	1 y 2º				2º y 3º	32	F	0.016	0	19-Nov-91	302	LABORATORIO
30	1			1989					1º	30	F	0.014	0	22-Nov-91	304	LABORATORIO
31	1	1	1	1989	1 y 2º				1, 2 y 3º	41	F	0.050	0	19-Nov-91	307	LABORATORIO
32	1	1	1	1989		2º	1º		1, 2 y 3º	47	F	0.039	0	18-Nov-91	352	MEDICO CLINICO

GRAFICA N° 1

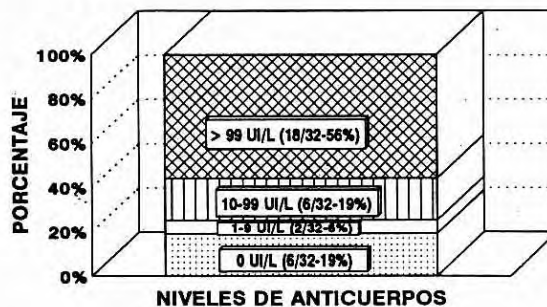
**HEPATITIS B**  
VACUNA CUBANA RECOMBINANTE  
VACUNADOS SUSCEPTIBLES



HOSPITAL INFANTIL "LORENCITA VILLEGAS DE SANTOS" BOGOTÁ

GRAFICA N° 2

**HEPATITIS B**  
VACUNA CUBANA RECOMBINANTE  
PERSONAS ANTERIORMENTE VACUNADAS



HOSPITAL INFANTIL "LORENCITA VILLEGAS DE SANTOS" BOGOTÁ

## SUMMARY

We measured ant-HBs to 153 health care workers in the Children Hospital Lorencita Villegas de Santos in Bogota who had receive Hepatitis B vaccine in the last 4 years. 124 had receive three doses (6 with booster), 18 two doses and 11 only one. They hadn't any positive titles in 25%, 33% and 73% respectively. Their average age was 40 years old. Then we gave 32 of the worker who has negative titles one 20 mgms dose of the Cuban recombinant vaccine and we measured blind titles before and 15 days after with ELISA quantitative method. 81% went into seroconversion ( $> 0$  UI/L), 75% seroprotection ( $\geq 10$  IU/L) and 56% had levels over 100 UI/L. This results are hilly significant and raises a possibility for health care workers who are "poor antibody responders" with other types of vaccines or even other population with the same problem.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lewis TL, Alter HJ y col. A comparison of the frequency of hepatitis B antigen and antibody in hospital and non-hospital personal. *N Engl J Med.* 1973;289:647.
2. Denes AE, Smith J y col. Hepatitis B infecction in physicians: remets of a nationwide seroepidemiologic survey.
3. Dienstag JL y Ryan DM. Occupational exposure to hepatitis B virus in hospital personnel. Infection or immunization? *Am J Epidemiol.* 1982;115:26.
4. Snyderman DR, Munoz A y col. A multivariate analysis of risk factors for hepatitis B virus infection among hospital employees screened for vaccination. *Am J Epidemiol.* 1984;120:684.
5. Hadler SC. Hepatitis B infection and helth care workers. *Vaccine.* 1990;8:528 (suppl).
6. Sherlock S. Hepatitis B: the disease. *Vaccine* 1990; 8 suppl:56.
7. World Health Organization. International conference on the control of hepatitis B in the developing world. Cameroon. Oct 7-9, 1991.
8. Stagno S. Comunicación personal.
9. Rizzetto M, Canese MG y col. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997.
10. Torres JR, Mandolfi A. Protected outbreak of severe delta hepatitis: experience in an isolated amerindians population of the upper Orinoco basin. *Rev Infec Disease* 1991;13:52.
11. Zeldis JB y Crumpacker CS. Hepatitis. En: Remington JS, Klein JO. (eds). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* Philadelphia, Third ed. WB Saunders Co, 1990. p. 574.
12. Cheng-Po Hu, Li-Chun W y col. Identification of a human hepatocellular carcinoma-associated antigen by a monoclonal antibody. *Viral Hepatitis and liver disease.* A. J. Zuckerman editor. Alan R. Liss inc. New York 1988 p. 780.
13. Juliao O. Prevalencia de antígeno de superficie en Colombia. Instituto Nacional de Salud. *Biomédica* Vol. 11, 1991.
14. Buitrago B, Popper H, y col. Specific histologic features of Santa Marta hepatitis: a severe form of hepatitis delta virus infection in northern South America. *Hepatology* 1986; 6:1285.
15. Juliao O, Ramírez-Albajés V y col. Inmunogenicidad de la vacuna recombinante cubana. *Biomédica* Vol. 11, 1991.
16. Gonzalez-Griego, A. Hepatitis B, vacuna cubana recombinante. Conferencia en el auditorio, Hospital Infantil "Lorencita Villegas de Santos" Bogotá, noviembre 15, 1991.
17. Juliao, O. Estudio de inmunogenicidad para dos vacunas recombinantes contra Hepatitis comparando dos esquemas. Instituto Nacional de Salud. *Biomédica* Vol. 11, 1991.
18. Colton T. *Statistics in medicine.* Little Brown and Co. Ed. USA, 1974; ps 347, 347.
19. Couroucé AM, Jungers P y col. Hepatitis B vaccine in dialysis patients. *N Engl J Med.* 1984; 311:1515.