

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
CENTRO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA  
UNIVERSIDAD MÉDICA DE PINAR DEL RÍO**



**RESPUESTA INMUNE EN ESCOLARES A LOS 10 AÑOS DE  
VACUNADOS CON LA VACUNA CUBANA RECOMBINANTE  
ANTIHEPATITIS B EN CONSOLACIÓN DEL SUR**

**AUTORA: LIC. EMILIA ROSA RIEUMONT**

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO  
CIENTÍFICO DE DOCTORA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**CONSOLACIÓN DEL SUR**

**2007**

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
CENTRO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA  
UNIVERSIDAD MÉDICA DE PINAR DEL RÍO**



**RESPUESTA INMUNE EN ESCOLARES A LOS 10 AÑOS  
DE VACUNADOS CON LA VACUNA CUBANA RECOMBINANTE  
ANTIHEPATITIS B EN CONSOLACIÓN DEL SUR**

**AUTORA: LIC. EMILIA ROSA RIEUMONT, MSc.  
TUTOR: DR. ANTONIO M. GONZÁLEZ GRIEGO, DR C.  
ASESORES: DRA. VICTORIA RAMIREZ ALBAJÉS  
DR. JOSÉ G. SANABRIA NEGRÍN, DR C.**

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO  
CIENTÍFICO DE DOCTORA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**CONSOLACIÓN DEL SUR  
2007**

# Pensamiento

`` Si las personas frecuentemente se están cayendo a un precipicio, es más barato y más humano construir una barrera en la altura, que un hospital en el fondo. ``

Hackett

## Dedicatoria



A;

Vilma,

Por haber consagrado su existencia a las conquistas de la revolución,  
sus luchas por mejorar la calidad de vida de la mujer y la infancia,  
hicieron posible que estudios como este, de prevenir enfermedades,  
se realicen no sólo para beneficiar la salud de nuestro pueblo,  
sino; también en bien de la humanidad.

La autora

## AGRADECIMIENTOS

**A mis padres y hermanos**, a ellos, que forjaron en mí los valores que hacen posible triunfar sin cometer errores, las enseñanzas recibidas de **profesores**, las cuales estuvieron basadas en ideas y principios que han sido inviolables en el desempeño profesional durante toda mi vida. **A mis hijos y nieta, Maria Gloria, Bruno, Guillermo y Mariem. A mi sobrino Giosel**; por formar parte de mis grandes sueños.

Esta investigación constituye el esfuerzo de un colectivo de trabajadores e instituciones de **Salud y Educación** que sin su cooperación y entrega no hubiese sido posible su realización, por lo que la autora considera son dignos del mayor agradecimiento.

### Mención especial

**A;**

Los niños (a), madres notificadas como portadoras de hepatitis B, padres, madres y tutores que mostraron confianza en el grupo de investigadores y ofrecieron su consentimiento para formar parte de la investigación.

**A;**

Los médicos, enfermeras y otros trabajadores de Consolación del Sur, sus muestras de cariño y apoyo, me impulsaron a seguir adelante para alcanzar las metas trazadas.

### Instituciones

- Centro Nacional de Genética Médica ( CNGM)
- Instituto Superior de Ciencias Médicas “ Victoria de Girón” Ciudad Habana
- Vice – Dirección de hepatitis B. Ministerio de salud Pública (MINSAP)
- Vice- Dirección de Estadística. Ministerio de salud Pública (MINSAP)
- Facultad de Ciencias médicas “ Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”
- Dirección Provincial de Salud Pinar del Río
- Dirección Municipal de Salud de Consolación del Sur
- Dirección Provincial de Educación Pinar del Río
- Dirección Municipal de Educación Consolación del Sur
- Dirección Provincial de Higiene y Epidemiología (CPHE)
- Centro Municipal de Higiene y Epidemiología (CMHE)
- Hospital General Municipal “ 27 de Noviembre”
- Policlínico Universitario “ 5 de Septiembre”
- Policlínico Universitario “ 1 ero de Enero”
- Centros escolares del municipio de Consolación del Sur

### A mi tutor

Dr. C. Antonio M. González Griego, Profesor Consultante del Instituto Superior de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”; a quién le debo la conducción exitosa de la investigación y además mostró confiabilidad en mi para la ejecución de tan importante estudio, sus sugerencias y aportes mostraron un alto grado de científicidad y experiencia que hicieron posible los resultados alcanzados.

**A;**

Dra. Victoria Ramírez Albajés, profesora Auxiliar del Instituto Superior de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”; su cooperación en este trabajo marcó el camino a la búsqueda incesante de referencias bibliográficas que hicieron posible en todas las etapas mantener una mejor orientación para la ejecución de las tareas, su experiencia y conocimientos científicos fueron valiosos y oportunos.

**A;**

Dr. C. José G. Sanabria Negrín Profesor Asistente de la Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”; quien no solamente contribuyó a la realización de la investigación con aportes valiosos, mostrando experiencia y científicidad; sino que me ayudó a levantarme en momentos difíciles de mi vida para seguir adelante.

**A;**

Dr. José Fco. Martínez Gutiérrez Profesor Consultante de la facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna” y Esp. De II Grado en Pediatría, por su constancia y apoyo mostró gran sentido de compañerismo en la realización del trabajo.

**A;**

Dra. Victoria Esther González Ramírez Profesora Auxiliar del Instituto Superior de Ciencias Médicas “Victoria de Girón” Esp. En Inmunología del Centro Nacional de Genética Médica de Ciudad Habana, quién apoyó el desarrollo de la investigación con aportes valiosos que enriquecieron la veracidad de los resultados.

**A;**

Dr. Josué Acosta Acosta Jefe del Laboratorio de Inmunología. del Centro Nacional de Genética Médica Ciudad Habana, contar con su cooperación fue decisivo para el logro de los objetivos de la investigación.

**A;**

Mi hermano Higinio, que a pesar de estar padeciendo una penosa enfermedad que le ocasionó la muerte; aportó y condujo su vehículo particular para el traslado de los equipos de trabajo a los consejos populares, lo que recordaré como un gesto valioso y humano.

**A;**

Las enfermeras, profesores, jefes de ciclo de 5<sup>to</sup> grado , Auxiliares pedagógicas directores y sub. directores docentes de los centros escolares; sin ellos no se habría logrado el impacto de la estrategia intervencional llevada a cabo para la investigación.

Profesionales, investigadores y técnicos

Dr. José González Pérez..... Rector del Instituto Nacional de Ciencias Médicas. Habana

Dr. Pedro A. Díaz Rodríguez.....Decano. Facultad de Ciencias Médicas. Pinar del Río

Dr. José C. Díaz Cabrera.....Vice- Decano Docente General. Facultad de Ciencias Médicas. Pinar del Río

Dra. Beatriz Marcheco Teruel....Directora del Centro Nacional de Genética Médica.

Dra. C. Martha González Griego....CIGB. Ciudad Habana

Dra. Alicia Almeida Forte.....Esp. de I Grado en Ginecología y Obstetricia

Lic. Marcia Falcón Díaz.....Lic. en Laboratorio Clínico y Banco de Sangre

Lic. Tomasa G. Martínez Martínez...Lic. en Enfermería

Lic. Fidelina Acosta Amador.....Lic. en Enfermería Esp. en Anestesiología

Lic. Tania Cruz González..... Lic. en Enfermería

Lic. Carlos L. Crespo Palacios....Lic. en Lengua Inglesa

Tec. Adonai Martínez Perera.. Laboratorio de Inmunología. Genética Médica Nacional

Tec. Denis Contreras Leira.....Laboratorio Clínico

Tec. Maria de J. Sena González.....Laboratorio Clínico

Tec. Grisel Argüelles Corrales.....Laboratorio Clínico

Tec. Jusimy Simón Almora.....Laboratorio Clínico

Tec. Delia Meraya Hernández.....Laboratorio Clínico

Tec. Mayelin Acosta Sánchez....Laboratorio Clínico

Ing. Miguel Rodríguez Pérez.....Informático

Lic. Yusniel Paredes Pérez .....Informático

**A todos, muchas gracias**

## **ABREVIATURAS UTILIZADAS**

- ❖ **OMS = Organización Mundial de Salud**
- ❖ **OPS = Organización Panamericana de la Salud**
- ❖ **MINSAP = Ministerio de Salud Pública**
- ❖ **OPD = Objetivos Propósitos y Directrices**
- ❖ **PAI = Programa Ampliado de Inmunización**
- ❖ **PNI = Programa Nacional de Inmunización**
- ❖ **HBsAg = Antígeno de Superficie**
- ❖ **Anti - HBs = Anticuerpos**
- ❖ **Ac = Anticuerpos**
- ❖ **Anti - HBc = Anti - core**
- ❖ **VHB = Virus de la Hepatitis B**
- ❖ **CHC = Carcinoma Hepatocelular**
- ❖ **Anti - HB = Antihepatitis B**
- ❖ **CNGM = Centro Nacional de Genética Médica**
- ❖ **CIGB = Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología**
- ❖ **CPHE = Centro Provincial de Higiene y Epidemiología**
- ❖ **CMHE = Centro Municipal de Higiene y Epidemiología**
- ❖ **OR = Odds Ratio**
- ❖ **SNIE = Sistema Nacional de Información Estadística**
- ❖ **BCG = Vacuna anti - tuberculosis**
- ❖ **FAD = Administración de Drogas y Alimento**
- ❖ **UCP = Unidad de Cuidados Perinatales**
- ❖ **TB = Tuberculosis**
- ❖ **SILOS = Sistemas Locales de Salud**

## SÍNTESIS

El Ministerio de Salud Pública (MINSAP) en las estrategias hasta el año 2015, implementó acciones para la prevención y eliminación de enfermedades prevenibles por vacunas y dentro de las metas a alcanzar, la realización de estudios de inmunogenicidad y durabilidad de la respuesta inmune posvacunación. En esta investigación, se evaluaron esos indicadores para la vacuna Heberbiovac-HB vacuna contra la hepatitis B, enfermedad que causa muertes y discapacidades, fundamentalmente en las poblaciones jóvenes. La pesquisa se realizó en 498 niños de 10 años (50% del universo), madres notificadas con HBsAg positivo y sus hijos 12 respectivamente (universo), nacidos en el año 1994, vacunados según esquema del Programa Nacional de Inmunización (PNI) en el Municipio Consolación del Sur, Provincia Pinar del Río, Cuba. Se utilizó el método inmunoenzimático (ELISA) tipo sandwich para cuantificar los anticuerpos (anti-HBs) contra el virus de la hepatitis B (VHB). Se consideró como no seroprotegidos individuos con valores menores a 10 UI/L, a los cuales se les aplicó un refuerzo vacunal y evaluación serológica pasado los 15 días, lo que evidenció una magnífica memoria inmunológica de respuesta secundaria. Antes del refuerzo la Media Geométrica (MG) fue de 35,1 UI/L y después de 109,5 UI/L; además ninguno de ellos resultó HBsAg positivo. Los factores de riesgo para la baja respuesta resultaron ser del género masculino, tener bajo peso al nacer, presentar hipersensibilidad tipo I y consumir drogas inmunosupresoras. La buena respuesta a la vacuna Heberbiovac-HB y el BCG también estuvieron asociadas. En las madres notificadas como portadoras del VHB y sus hijos que fueron HBsAg negativo, se comprobó una excelente respuesta inmune posrefuerzo. Se recomienda dar continuidad al estudio para esta y otras vacunas del PNI por sus aportes a la salud individual y colectiva.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

**AGRADECIMIENTOS**  
**DEDICATORIA**  
**ABREVIATURAS**  
**SÍNTESIS**

### **CONTENIDO**

**INTRODUCCIÓN**  
**OBJETIVOS**  
**DISEÑO METODOLÓGICO**

## **CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO DEL TEMA INVESTIGADO**

- I.1.1 Vacunas Indicaciones y Respuesta inmune*
- I.2.1 La Planificación Estratégica en Salud*
- I.2.2 La Participación Comunitaria y Social*
- I.3.1 Vacunación con Heberbiovac -HB  
e Incidencia de la Hepatitis B en Cuba*
- I.3.2 Estudios de inmunogenicidad y durabilidad de la vacuna  
Heberbiovac-HB realizados en Cuba y otros países*

## **CAPÍTULO II. RESPUESTA INMUNE POSVACUNACIÓN PARA LA VACUNA HEBERBIOVAC-HB Y FACTORES DE RIESGOS ASOCIADOS**

- II.1 Información Preliminar*
- II.2 Objetivos y Tareas*
- II.3 Definición de criterios y parámetros*
- II.4 Material y Método*
- II.5 Resultados*
- II.6 Discusión*
- II.7 Conclusiones Parciales*

## **CAPÍTULO III. ASOCIACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE POSVACUNACIÓN PARA LAS VACUNAS ANTIHEPATITIS B Y BCG**

- III.1 Información Preliminar*
- III.2 Objetivos y Tareas*
- III.3 Material y Método*
- III.4 Resultados*
- III.5 Discusión*
- III.6 Conclusiones Parciales*

**CAPÍTULO IV. TRANSMISIÓN VERTICAL Y RESPUESTA INMUNE  
POSVACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA  
HEPATITIS B**

*IV. 1 Información Preliminar*

*IV. 2 Objetivos y Tareas*

*IV. 3 Material y Método*

*IV. 4 Resultados*

*IV. 5 Discusión*

*IV. 6 Conclusiones Parciales*

**DISCUSIÓN GENERAL**

**CONCLUSIONES GENERALES**

**RECOMENDACIONES**

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

**ANEXOS**

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral tipo B se mantiene como un problema de salud mundial a pesar de los logros obtenidos desde el punto de vista diagnóstico y profiláctico, entre los que se encuentran nuevos y rápidos métodos con elevada sensibilidad para la detección de los marcadores virales; además de la vacunación antihepatitis B incluida dentro del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en los países desarrollados y sub-desarrollados <sup>(1)</sup>.

En el año 2000 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportó que la tercera parte de la población mundial tenía evidencias serológicas como portadores de la infección, que 367 millones estaban infectados y que un millón de personas mueren a causa de las complicaciones como la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular <sup>(2)</sup>.

El control de la enfermedad es posible con el uso apropiado de las vacunas contra la hepatitis B, pero desafortunadamente la mayoría de las infecciones que hoy se presentan son en adultos, población que escapa a los programas tradicionales instituidos en los países que cuentan con la vacuna, como es el caso de los EE.UU <sup>(3)</sup>.

En Cuba se han dado pasos para el control y eliminación de la hepatitis viral tipo B; uno de los aspectos desarrollados ha sido la producción de una vacuna contra el virus, cuya aplicación evita las complicaciones antes mencionadas. La vacuna recombinante cubana expresa el fenotipo adw2 del HBsAg, utiliza como célula hospedera la levadura *Pichia pastoris*. Esta vacuna ha sido aplicada en el Programa Nacional de Inmunización (PNI), registrada y comercializada en otro

países del mundo, después de los trabajos realizados por grupos de investigadores cubanos en los cuatro continentes mayores <sup>(4)</sup>.

En 1990, se comparó la inmunogenicidad de la vacuna cubana Heberbiovac-HB con una similar producida en Bélgica, también obtenida por vía recombinante, se observó que la cubana tenía ventajas en cuanto a que se obtenían niveles de seroprotección (10 UI/L) e hiperrespuesta (100 UI/L o más) superiores mediante un esquema de 60 días, es decir 0-1-2 meses <sup>(5)</sup>.

El documento sobre Objetivos, Propósitos y Directrices (OPD) para el año 2000, planteó la eliminación de esta enfermedad al tener en cuenta las formas de transmisión muchas veces inaparentes y el carácter asintomático de la inmensa mayoría de los reservorios <sup>(6,7)</sup>; así como las distintas categorías de riesgo en los susceptibles (de exposición evolución y diseminación) y la edad en que se produce la infección que a la vez se relaciona primariamente con la vía de transmisión del virus. Es por ello que los esfuerzos para prevenir la hepatitis B deben estar dirigidos en gran medida a la población mundial joven <sup>(8)</sup>. Es necesario además desarrollar modelos que permitan su aplicación de forma sistemática o alternativa, que garanticen profundizar en los aspectos terapéuticos para no sólo evitar la aparición de nuevos reservorios; sino eliminar los ya existentes.

Uno de los retos impuestos a los programas de vacunación en los países donde la vacuna antihepatitis B forma parte del PAI, consiste en evaluar si se

reproducen los estudios controlados cuando se sobre imponen las condiciones de trabajo en el terreno; y si los niveles de anticuerpos persisten por largos periodos después de culminado el esquema de tres dosis (0-1-6 meses) y cuatro dosis (0-1-2-12 meses); para actuar en consecuencias con dichos resultados.

La seroprotección posvacunal está sujeta a factores de riesgos que influyen en la respuesta inmune del individuo; así como a enfermedades y la administración de drogas comprometedoras de dicha respuesta.

El desarrollo de modelos experimentales no sólo va orientado hacia el mejor conocimiento de la inmunogenicidad de la vacuna en términos preventivos; sino que existen reportes en la literatura de su utilización con fines terapéuticos sola o asociada con otros inmunomoduladores <sup>(9,10)</sup> .

La provincia de Pinar del Río, por mantener una alta incidencia y prevaencia de la enfermedad, fue una de las primeras que se seleccionó para la aplicación de la vacuna Heberbiovac-HB (antihepatitis B) a la población menor de 60 años <sup>(11)</sup> .

Entre los aspectos que se toman en cuenta para evaluar la eficacia de la vacuna están la durabilidad de la respuesta inmune posvacunal mediante la persistencia de títulos de anticuerpos (Ac); así como la presencia o ausencia de marcadores del virus de la hepatitis B (VHB) <sup>(12,13)</sup>

Mediante este trabajo se quiso conocer si la vacunación con Heberbiovac-HB (antihepatitis B) aplicada a niños de 10 años; así como a los hijos y madres registradas como portadoras del VHB, nacidos en igual periodo, vacunados según

orientaciones del PNI instituido en Cuba desde el año 1992, lograba niveles de protección y persistencia de títulos de Ac a los 10 años de aplicada y obtener incremento de anti-HBs con refuerzo vacunal en los individuos que resultaran con valores menores de 10 UI/L, interviniendo a través de una estrategia comunitaria intersectorializada, llevada a cabo en el municipio de Consolación del Sur de la provincia de Pinar del Río.

### **NOVEDAD CIENTÍFICA Y JUSTIFICACIÓN**

Después de una minuciosa revisión bibliográfica, se comprobó que la vacuna cubana Heberbiovac-HB (antihepatitis B) fue evaluada mediante cuantificación de anti-HBs y medición de HBsAg después de 5 años de aplicada <sup>(11)</sup>. Esta vacuna fue introducida en el PNI en el año 1992 y por su eficacia y calidad se ha evidenciado el descenso de los indicadores de morbilidad y mortalidad de la hepatitis B <sup>(11)</sup>, un problema de salud en Cuba y en el Mundo; por lo que resultó novedoso realizar una investigación que evaluó la respuesta inmune de la vacuna, a los 10 años de aplicada. Los resultados de esta investigación pusieron en práctica los modos de actuación que protegieron la población objeto de estudio contra la hepatitis viral tipo B y los resultados obtenidos pueden ser generalizados en Cuba y otros países, para esta y otras vacunas, con la finalidad de garantizar mejores estándares de vida individual y colectiva.

## **PROBLEMA CIENTÍFICO**

Aún no está evaluada la inmunogenicidad y persistencia de títulos de anticuerpos de la vacuna Heberbiovac-HB (antihepatitis B) de producción cubana a los 10 años de aplicado el esquema de 0-1-6 meses y 0-1-2-12 meses; incluida en el PNI desde el año 1992.

## **OBJETO**

Se evaluó la respuesta inmune en los niños de 10 años vacunados con Heberbiovac- HB; así como en las madres notificadas como portadoras de hepatitis B, y sus hijos pasados los 10 años de aplicado el esquema para esta vacuna e intervenir con refuerzo vacunal, en consecuencias con los resultados serológicos obtenidos.

## **CAMPO**

Pesquisa en centros escolares de niños de 10 años vacunados con Heberbiovac-HB, cuyos nacimientos ocurrieron en el año 1994. Dispensarizados en las áreas de salud del nivel Primario de Atención Médica (APS); así como madres registradas como portadoras de hepatitis B y sus hijos, que sus nacimientos ocurrieron en igual periodo, a los cuales se les realizó estudio de HBsAg y cuantificación de anti-HBs; además se tomaron en consideración las características inmuno-epidemiológicas; en dependencia de los resultados se llevó a cabo la intervención comunitaria intersectorializada con la aplicación de un refuerzo vacunal de 10 µg de Heberbiovac-HB (dosis pediátrica) y 20 µg (dosis de adulto); posterior a ello, se realizó la evaluación inmunológica pasado los 15 y 30 días, actividad que permitió conocer el impacto de las acciones realizadas.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Cuál será la respuesta inmunológica de la vacuna Heberbiovac-HB (antihepatitis B), a los 10 años de aplicado el esquema de (0-1-6 meses) y (0-1-2-12 meses) en escolares de 5to grado?
- En madres notificadas como portadoras de hepatitis B en el año 1994 y que resultaron HBsAg negativas; con aplicación de la vacuna Heberbiovac- HB. ¿Cuál será la respuesta inmunológica pasado un año de vacunadas?
- ¿Qué factores de riesgo inmuno-epidemiológicos afectan la respuesta inmune para la hepatitis B, en los niños de 10 años pesquisados?

## **HIPÓTESIS**

La respuesta inmunológica inducida por la vacuna Heberbiovac-HB, a los 10 años de aplicado el esquema de (0-1-6 meses) y (0-1-2-12 meses) en la infancia, garantiza niveles de seroprotección contra el virus de la hepatitis B; y los niveles bajos de anti-HBs están asociados a factores de riesgo inmuno-epidemiológicos.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

- Evaluar la respuesta inmune contra el HBsAg en escolares a los 10 años de la primovacunación con la vacuna cubana recombinante antihepatitis B en Consolación del Sur durante el año 2004.

### **ESPECÍFICOS**

1. Determinar la respuesta inmune posvacunal específica a la vacuna Heberbiovac-HB y su asociación con factores de riesgo.
2. Identificar la existencia de una posible asociación entre las respuestas posvacunal antihepatitis B y el BCG.
3. Determinar la respuesta inmune específica posvacunal antihepatitis B y su relación con la transmisión vertical.
4. Evaluar el impacto de la respuesta inmune específica pasado los 15 días de aplicado el refuerzo vacunal de Heberbiovac-HB en los individuos con valores de anti- HBs menores que 10 UI/L.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

El conocimiento de la hepatitis B. como enfermedad infecciosa, constituye un aspecto fundamental para lograr su control y prevención. En Cuba, el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), ha orientado investigaciones longitudinales que evalúen la inmunogenicidad y persistencia de títulos de anticuerpos posvacunación y precisamente para esta investigación se seleccionó un grupo poblacional vacunado con Heberbiovac-HB pasado los 10 años de aplicada la vacuna.

La autora utilizó para esta investigación el método inmuno-epidemiológico y el diseño metodológico está basado en una estrategia intervencional con enfoque holístico en diferentes espacios y escenarios comunitarios (Ver Figuras 1 y 2) (Anexos Generales).

- Intervención para el 1<sup>er</sup> diagnóstico
- Intervención para la aplicación del 1<sup>er</sup> refuerzo vacunal.
- Intervención del 2<sup>do</sup> diagnóstico con aplicación del 2<sup>do</sup> refuerzo vacunal y diagnóstico final.

Para el diseño de estudio la autora utilizó 4 capítulos: El capítulo I. Marco teórico del tema investigado, Capítulo II. Respuesta inmune posvacunación para la vacuna Heberbiovac-HB y factores de riesgos asociados, capítulo III. Asociación de la respuesta inmune posvacunación para las vacunas antihepatitis B y BCG y Capítulo IV. Transmisión vertical y respuesta inmune posvacunación contra el VHB.

# *CAPÍTULO I*

## *MARCO TEÓRICO DEL TEMA INVESTIGADO*



## **CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO DEL TEMA INVESTIGADO**

### **I.1.1 VIRUS DE LA HEPATITIS B Y VACUNAS**

El VHB fue identificado por Blumberg et al. en la década de los años 60 (Blumberg et al; 1964), el desarrollo de una vacuna efectiva contra el VHB se vio afectado por la incapacidad del virus de replicarse in vitro. Krugman et al., (1971) obtuvieron un preparado vacunal basado en el HBsAg purificado de plasma de individuos portadores asintomáticos del virus. La primera vacuna contra la hepatitis B fue licenciada en Francia y los Estados Unidos en 1981 (“Heptavax-B” de la firma Merck, Sharp y Dohme) (Zuckerman, 1985). Esta vacuna mostró ser altamente eficaz (Szmunness et al., 1980) y los resultados obtenidos a partir de su aplicación proporcionaron los elementos necesarios para plantear que la vía de la inmunización activa era efectiva en la prevención de la infección por el VHB y de sus secuelas <sup>(14 ,15)</sup>.

A pesar de los adelantos en terapia antiviral, sólo una minoría de pacientes con hepatitis crónicas B tendrá una respuesta sostenida. Así, la prevención primaria por vacunación para aumentar inmunidad de rebaño o manada sigue siendo la confianza principal en el control de la infección por el virus la hepatitis B (VHB).

Las vacunas de hepatitis B actualmente disponibles son sumamente seguras y tienen una eficacia > 90 por ciento. Desgraciadamente, la cobertura de vacunación es baja en muchos países subdesarrollados debido a la falta de

fondos e infraestructura para comprar y distribuir las vacunas. La cobertura de vacunación también es baja en muchos países desarrollados debido al concepto erróneo de que la vacunación es sólo necesaria en grupos de alto riesgo en áreas no endémicas. Incluso en países que activamente defienden la vacunación universal, las coberturas están en menos de 100 por ciento (Ej., sólo 87 por ciento en Taiwán) <sup>(16)</sup>.

### **I.1.2 TIPOS DE VACUNAS**

El desarrollo de la vacuna de la hepatitis B se considera que es uno de los logros mayores de la medicina moderna. La primera generación de vacunas de hepatitis B se preparó del plasma de portadores de HBsAg. Las partículas subvirales de 22 nm que contienen sólo HBsAg fueron preparadas por concentración, purificación, y el tratamiento químico. Aunque esta vacuna tiene eficacia excelente <sup>(17)</sup>, y no hay datos que sugieran o hagan pensar en cualquier transmisión de infección a través de derivados de la sangre, muchos individuos, incluso trabajadores de la salud, se preocupan por el origen plasmático. Esto ha llevado a la eliminación de la vacuna derivada del plasma en la mayoría de los países desarrollados. Sin embargo, en una balanza global, la vacuna de virus de hepatitis B plasma-derivada constituye el 80 por ciento de todas las vacunas producidas debido al costo de producción relativamente bajo y la fuente abundante de plasma HBsAg positivo en países endémicos <sup>(18)</sup>.

Las vacunas recombinantes de VHB se introdujeron a mediados de los años ochenta. La inmensa mayoría de vacunas de HBV actualmente disponibles son producidas por la clonación del gen S del VHB en células de levadura. Estas

vacunas no contienen las regiones del pre-S y por consiguiente sólo expresan HBsAg.

Una preocupación relacionada a las versiones originales de las vacunas recombinantes es que ellas contenían tiomersal (un órgano mercurial) como un preservativo. Aunque no ha habido ninguna evidencia de cualquier daño causado por el nivel de exposición que los niños pueden tener durante la inmunización, el riesgo potencial que puede existir de desarrollo neurológico anormal incitó una declaración de la Junta de la Académica Americana de Pediatría y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos que requiere la eliminación de las vacunas que contienen tiomersal lo más pronto posible, para el reemplazo expeditivo con vacunas libres de preservativo <sup>(19,20)</sup>. Sin embargo, la declaración de la Junta emitió recomendaciones interinas que resaltan que el riesgo de no vacunar a los niños pesa más que el desconocido y probablemente pequeño (si lo hubiera) de exposición acumulativa al tiomersal.

Dos vacunas recombinantes libres de tiomersal se han desarrollado (Recombivax HB y Engerix-B) y están extensamente disponibles <sup>(21)</sup>. Desgraciadamente, la preocupación sobre el tiomersal ha causado una disminución persistente en la proporción a la que se vacunan recién nacidos en los Estados Unidos. Una tercera vacuna conteniendo Pre-S1, pre-S2, y antígenos de S (Hepacare, Medeva Pharma PLc, Speke, Reino Unido) está en desarrollo <sup>(22)</sup>. Un ensayo controlado sugirió que estaba asociada con una respuesta inmunológica aumentada

comparada a Engerix-B en un régimen de tres-dosis y era igualmente eficaz en un régimen de dos-dosis <sup>(23)</sup>.

Una vacuna combinada (Twinrix®, Glaxo Smith Kline), incluye Engerix-B y HAVRIX (vacuna contra hepatitis A), también está disponible <sup>(24,25)</sup>. Esta vacuna ha sido aceptada para el uso en adultos en los Estados Unidos y Europa, y en niños en algunos países. La aprobación fue basada en los datos de 1 551 participantes del estudio de 11 ensayos clínicos que recibieron Twinrix® en un esquema 0-1-6 meses. Una respuesta inmunogénica contra las hepatitis A y B se observó en 99,9 y 98,5 por ciento de vacunados, respectivamente. Su principal ventaja potencial es la conveniencia y mejor cumplimiento por aquellos que requieren vacunación contra ambos virus de hepatitis.

### **I.1.3 INDICACIONES**

La vacuna contra la hepatitis B se recomienda ampliamente en recién nacidos de madres positivas al HBsAg, y en muchos países también se recomienda en recién nacidos de madres negativas al HBsAg.

En 1991, la Organización Mundial de Salud recomendó que la vacunación contra el VHB debe agregarse a todos los programas de inmunización nacionales, una política que se ha adoptado ampliamente.

Las recomendaciones de proteger la población adulta han sido emitidas a través de dos organizaciones principales en los Estados Unidos: El Equipo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) y la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD) <sup>(26,27)</sup>. El USPSTF mantiene una recomendación fuerte pesquisando a las mujeres durante su primera visita

prenatal. Ellos argumentan en contra de pesquisar la población asintomática general, la falta de evidencia de que la tal pesquisa mejore resultados de salud, y podría posiblemente causar daño (principalmente el de estigmatizar o señalar a pacientes en quienes la protección está realizándose).

El AASLD recomienda proteger ciertos grupos de alto riesgo y vacunar aquellos que ya no son inmunes o infectados. Esto incluye (además de las mujeres embarazadas) las personas nacidas en áreas hiperendémicas, hombres que tienen sexo con hombres y los usuarios de drogas inyectables, pacientes en diálisis, pacientes infectados con VHB, y familiares convivientes con personas infectadas con VHB.

#### **I.1.4 RECIÉN NACIDOS DE MADRES HBsAg POSITIVAS**

La Vacunación de recién nacidos de madres HBsAg positivas es el paso más importante hacia el erradicación de la infección crónica por el VHB. La vacunación de recién nacidos de madres portadoras es sumamente rentable, con un costo estimado por año de vida salvado de \$164 <sup>(28)</sup>. El régimen normal consiste en inmunización pasiva y activa. La vacuna de hepatitis B y la inmunoglobulina contra hepatitis B (IGHB) se dan al mismo tiempo en dos sitios diferentes dentro de las 12 horas después del parto. Los recién nacidos pasan entonces a recibir dos dosis adicionales en los meses 1 a 2 y 6 a 12. Este régimen tiene una eficacia protectora de 95 % <sup>(29)</sup>.

Estudios en Taiwán y Hong Kong encontraron que la eficacia protectora de la vacuna sola era significativamente mas baja (sólo 75 a 80 % <sup>(30,31)</sup>). Un estudio de Tailandia encontró que tres dosis de la vacuna de hepatitis B sin co-administración

de gammaglobulina lograron proporciones de protección equivalentes <sup>(32)</sup>. Estos datos permanecen por confirmar. Es posible que la vacuna sola pueda ser eficaz en países en los que la mayoría de las madres portadoras son HBeAg negativas y tienen niveles de ADN del VHB indetectables en suero. Hasta que la pertinencia general de esta estrategia de aplicación sea probada, la inmunización activa-pasiva debe ser el régimen normal para los recién nacidos de madres portadoras.

### **I.1.5 TODOS LOS RECIÉN NACIDOS**

La vacunación Universal de todos los recién nacidos, es necesaria para la erradicación global de la infección por el VHB, independientemente del estado de HBsAg materno. La experiencia de los estados Unidos demostró que los programas de vacunación dirigidos a los grupos de alto riesgo tenían muy poco impacto en la incidencia de infección por VHB <sup>(33)</sup>. Además de los trabajadores de la salud, el trabajo de reconocimiento y reclutamiento de otros grupos de alto riesgo ha sido poco gratificante. El Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades en Estados Unidos, debido a estas consideraciones recomendó, la vacunación universal de todos los recién nacidos en 1991. Los recién nacidos son el grupo blanco más accesible para la vacunación. La vacunación con la vacuna antihepatitis B también ha estado incorporada en los programas de inmunización de la niñez. El grupo asesor del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) recomendó la integración de la vacuna de hepatitis B en todos los programas de inmunización nacionales. Los países con una tasa o proporción de portadores de 8 % ó más debían comenzar estos programas como fecha tope en 1995, la fecha tope para los otros países era 1997.

Los países que implementaron programas de vacunación universales de hepatitis B temprano, han comenzado a ver los beneficios. En Taiwán, la vacunación de recién nacidos de madres portadoras se llevó a cabo en julio de 1984 y se extendió a todos los recién nacidos en 1986; así como la cobertura de la vacunación para la antihepatitis B completa está valorada entre 84 a 94 por ciento. Al inicio del programa, la proporción de portadores del VHB entre los niños estaba en 10 por ciento y la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) en la niñez era 0.7 por 100 000 niños. Diez años en el programa, la proporción de portadores del VHB entre los niños ha disminuido a <1 por ciento y la incidencia de carcinoma hepatocelular de la niñez a 0.36 por 100 000 <sup>(34)</sup>. La prevalencia de anti-HBc entre los niños >13 años (nacidos antes de la implementación del programa de vacunación) también disminuyó de 38 por ciento a 10 por ciento. Estos hallazgos demostraron que la vacunación universal puede controlar la transmisión vertical y horizontal de la infección por el VHB y las secuelas de la infección crónica por el VHB. En países con endemidad baja, los beneficios de vacunación neonatal universal no estarán claros hasta después de dos a tres décadas porque la infección en estos países normalmente ocurre entre los adolescentes y adultos jóvenes a través de vías percutánea o sexual.

La disminución en la proporción de portadores en países endémicos con un programa de vacunación agresivo ya se ha traducido en una declinación en la incidencia de carcinoma hepatocelular. En un estudio de referencia en Taiwán, la vacunación universal contra la hepatitis B se asoció con más de un 50 de disminución del por ciento en la incidencia de carcinoma hepatocelular entre los

niños <sup>(34)</sup>. Un estudio sugirió que la disminución era más marcada en muchachos que en muchachas <sup>(35)</sup>. Sin embargo, debido a que no se proporcionaron datos del estado de HBsAg de los niños que desarrollaron CHC, no está claro si el efecto protector de la vacuna contra el VHB era verdaderamente diferente en los dos géneros.

### **I.1.6 VACUNACIÓN DE COMPLETAMIENTO O PUESTA AL DÍA DE VACUNACIÓN**

Se refiere a la vacunación de niños que nacieron antes de que la vacunación neonatal universal fuera implementada. La mayoría de estos niños son de edad escolar. Alcanzar la vacunación les permite a estos niños ser inmunizados antes de que ellos alcancen la adolescencia cuando ellos están en riesgo de infección debido a la exposición sexual y el uso de drogas intravenosas. El progreso de esta vacunación en los Estados Unidos ha tenido éxito justamente con un consentimiento por encima de 75 por ciento de los padres, y 68 a 75 por ciento de sus niños han completado tres dosis de vacuna <sup>(36)</sup>.

### **I.1.7 OTROS GRUPOS DE ALTO- RIESGO**

Como se analizó anteriormente, en la mayoría de los países, la vacunación dirigida sólo a grupos de alto riesgo no tuvo impacto en la incidencia de hepatitis B, porque la mayoría de los individuos que participan en a las actividades de alto riesgo no se consideraban estar en riesgo; no obstante, debe hacerse el esfuerzo por vacunar a cada individuo de alto riesgo.

- Individuos sexualmente activos con múltiples parejas y varones homosexuales o bisexuales. El enfoque clínico de enfermedades

transmitidas sexualmente puede ser estratégico para defender la vacunación de hepatitis B en este grupo de pacientes. En un estudio centinela de hepatitis virales en 1996 en EE.UU, el 42 por ciento de los pacientes con hepatitis B agudas se había tratado para enfermedades de transmisión sexual en el pasado <sup>(37)</sup>. Contactos convivientes de pacientes con hepatitis B. Muchos países han listado hepatitis B como una enfermedad notificable. Los contactos especialmente sexuales, deben vacunarse.

- Usuarios de drogas intravenosas. A pesar de advertir y de la educación sobre los efectos dañinos del uso de drogas intravenosas, es poco realista esperar que un cambio de hábito tenga un impacto en el control de la transmisión de hepatitis B en este grupo. La vacunación es el método mejor para la prevención primaria.
- Trabajadores de la salud. Los programas de vacunación de trabajadores de la salud han sido los más exitosos.
- Los pacientes crónicos en hemodiálisis y los que requieren transfusiones repetidas de sangre o derivados de la sangre también deben vacunarse.

### **I.1.8 PESQUISAJE PREVACUNACIÓN**

El papel del pesquisaje prevacunación es identificar a individuos que no requieren vacunación y por eso reduce la vacunación innecesaria. La necesidad del pesquisaje prevacunación debe ser guiada por la probabilidad de que existan individuos infectados o inmunes y el hecho de que la administración de la vacuna no producirá ningún resultado adverso. Un informe basado en la proporción de

venta de las vacunas de hepatitis B en los Estados Unidos sugirió que la prueba preinmunización es rentable en poblaciones en las que el predominio de infección excede el 30 por ciento <sup>(38)</sup>.

En áreas no endémicas, el pesquisaje prevacunación es innecesario puesto que los costos del pesquisaje pesan más que la economía en vacunas. Las excepciones son pacientes en grupos de alto riesgo en quienes el pesquisaje debe ser realizado para anticuerpos anti-HBs.

En áreas endémicas en adultos cuando el predominio de infección en el pasado y la infección actual pueda exceder 50 por ciento. En estos países, el pesquisaje puede ser realizado por una sola prueba para el anti-HBc sólo que descubrirá a los individuos con infección pasada e infección actual o por una combinación de pruebas para HBsAg y anti-HBs. Mientras una sola prueba para el anti-HBc puede ser más barata, no diferencia a los portadores de los individuos que se han recuperado de una infección anterior. Además, varios estudios han encontrado que una proporción significativa de individuos que resultan positivos para el anti-HBc son negativos para HBsAg y anti-HBs <sup>(39)</sup>. Tantos como 80 por ciento de estos individuos con anti-HBc aislado desarrollan una respuesta de anti-HBs primaria a las vacunas de hepatitis B, lo que sugirió los resultados de las pruebas de anti-HBc eran falsos positivos. Así, en áreas endémicas se prefiere la combinación de pruebas de HBsAg y anti-HBs. Esta estrategia también permitirá la identificación de portadores que pueden ser seguidos y pueden tratarse.

### **I.1.9 RÉGIMEN DE DOSIS**

Dos vacunas recombinantes contra hepatitis B han sido autorizadas en los Estados Unidos: Engerix-B y Recombivax HB. Engerix-B se formula conteniendo 20 mcg HBsAg/mL mientras Recombivax HB contiene 10 mcg HBsAg/mL. La recomendación para los adultos es administrar Engerix-B, 20 mcg o Recombivax HB 10 mcg en tres dosis a 0, 1 a 2, meses y entonces 6 a 12 meses. En niños, se exigen tres dosis de 0.5 mL de vacuna para completar el esquema, el tiempo de las cuáles depende del caso <sup>(33)</sup>. Para los adolescentes (11 a 19 años), se recomiendan tres dosis de 0.5 mL de Recombivax HB o 1.0 mL de Engerix-B. Cualquier vacuna puede intercambiarse durante la serie de inyecciones. Un régimen de dos dosis optativo de Recombivax HB también ha sido aceptado para los adolescentes de 11 a 15 (1.0 mL que contienen 10 mcg de HBsAg con una segunda dosis dada cuatro a seis meses después de la primera dosis) <sup>(40)</sup>.

Los niños nacidos de madres con desconocido estado de HBsAg o positivo conocido la primera dosis de vacuna la debe recibir dentro de 12 horas del nacimiento, y la segunda y terceras dosis a los uno y seis meses, respectivamente. Se permite flexibilidad mayor en el esquema de vacunación para los infantes nacidos de madres con estado de HBsAg negativo. La primera dosis puede administrarse a dos meses de edad, la segunda dosis a cuatro meses, y la tercera dosis a 18 meses.

Deben administrarse vacunas intramuscularmente ya que la puesta de la vacuna en el del tejido adiposo produce una proporción de seroconversión más baja <sup>(41)</sup>.

Así, el deltoides es el sitio preferido en adultos; mientras los laterales del vastus

lateralis se prefiere en infantes. Deben usarse agujas más largas en individuos con sobrepeso.

Qué hacer con una dosis fallida. Intervalos más largos de lo recomendado no reducen las concentraciones finales de anticuerpos, aunque la máxima protección no se logra hasta que el número recomendado de dosis se ha administrado <sup>(42-46)</sup>. Así, una interrupción en el esquema de vacunación no requiere reiniciar la serie entera de vacunación o agregar dosis extras <sup>(47,48)</sup>. Si la serie de la vacunación se interrumpe después de la primera dosis, la segunda dosis debe administrarse lo más pronto posible <sup>(33)</sup>. La segunda y tercera dosis debe ser separada por un intervalo de por lo menos dos meses. Si sólo la tercera dosis se tarda, debe administrarse cuando sea conveniente.

#### **I.1.10 EFICACIA**

Una respuesta inmune positiva a la vacuna se define como el desarrollo de anticuerpos de superficie del virus de hepatitis B (anti HBs) a un título >10 UI/L. Aunque el nivel de 10 UI/L fue arbitrariamente escogido, los estudios clínicos sugieren que los vacunados con títulos de anti HBs superiores a ese nivel están protegidos. La importancia de este título se ilustró en un estudio de seguimiento de 5 años de 773 varones homosexuales vacunados en 1980; la proporción de infección aguda aumentó siete veces cuando los títulos anti-HBs disminuyeron debajo del nivel de 10 UI/L <sup>(49)</sup>.

Usando la definición de >10 anti-HBs de UI/L como una respuesta positiva, la proporción del seroconversión global es aproximadamente 95 por ciento en

adultos saludables. La proporción disminuye con el incremento de edad a 86 por ciento en la cuarta década y 47 por ciento en la sexta década <sup>(50)</sup>.

La proporción de respuesta es ligeramente mas baja en individuos obesos, fumadores y hombres; además significativamente baja en pacientes con cirrosis o fallo renal crónico, receptores de trasplante de órgano, y pacientes inmunocomprometidos. En pacientes crónicos en hemodiálisis la respuesta a las vacunas recombinantes es 50 a 60 por ciento <sup>(51)</sup>.

A pesar de la proporción del seroconversión más baja, el riesgo de infección de hepatitis B es 70 por ciento mas baja en los pacientes vacunados comparado con pacientes no vacunados en hemodiálisis crónica <sup>(52)</sup>.

#### **I.1.11 EVALUACIÓN POSVACUNACIÓN**

Como se analizó anteriormente, las vacunas de hepatitis B actuales tienen una proporción de respuesta de 95 por ciento. Así, una prueba posvacunación rutinaria para documentar seroconversión de anti-HBs es innecesaria excepto en trabajadores de la salud, pacientes en hemodiálisis crónicos y otros individuos (como homosexuales, hombres bisexuales y esposos de portadoras) quiénes están en riesgo de exposición recurrente a las hepatitis B. Deben realizarse pruebas de uno a dos meses después de la realización del esquema de vacunación primaria (salvo los niños nacidos de madres HBsAg positivas en quienes las pruebas deben realizarse a la edad 9 a 15 meses). Los no respondedores deben completar una segunda serie o esquema de vacunación de tres dosis o realizarse las pruebas para determinar si son positivos de HBsAg. El

segundo esquema de tres dosis tiene éxito en aproximadamente 50 a 70 por ciento de pacientes.

La prueba para anti-HBs debe repetirse después de la segunda serie de la vacunación. Aunque los títulos de anti-HBs disminuyen con el tiempo, la duración de protección se prolonga <sup>(49, 53-57)</sup>. Así, la mayoría de los estudios sugiere que no se requieren inyecciones de refuerzo rutinarias (aunque ha habido excepciones) <sup>(58)</sup>.

La protección de larga duración, a pesar de niveles bajos o indetectables de anti-HBs, es probablemente debida a reactivación de células de memoria que son capaces de provocar respuestas anamnésicas cuando son retadas. Esto es apoyado por los aumentos rápidos en títulos de anti-HBs en individuos previamente vacunados a quienes se administraron dosis de refuerzo <sup>(59)</sup>. Un incremento espontáneo en títulos de anti-HBs también se ha observado en asociación con seroconversión del anti-HBc lo que indica una respuesta inmune rápida a la infección natural <sup>(60)</sup>. La protección parece extenderse más allá de 12 a 15 años en vacunados que tiene una respuesta de títulos de anti-HBs alta (>100 UI/L) después del esquema inicial de vacunación <sup>(53, 60,61)</sup>.

Se recomienda vacunación de refuerzo para los pacientes en hemodiálisis en quienes la protección inducida por la vacuna sólo puede persistir mientras que el nivel de los anticuerpos esté por encima de 10 UI/L. Para estos pacientes, debe evaluarse la necesidad de dosis de refuerzo anualmente y si el nivel de anticuerpos cae a <10 UI/L <sup>(51)</sup>. Recomendaciones de dosis de refuerzo también

se han propuesto en una declaración de acuerdo consenso europeo <sup>(62)</sup>; no obstante puede haber otros grupos en que el requerimiento de la vacunación de refuerzo es incierto.

### **I.1.12 REACCIONES ADVERSAS**

La reacción adversa más común es enrojecimiento sobre el sitio de la inyección que ocurre en poco más del 25 por ciento de los vacunados. Otras reacciones adversas informadas en 1 a 3 por ciento de los vacunados incluyen febrícula, malestar, dolor de cabeza, dolores articulares y mialgias. Estas reacciones adversas son normalmente ligeras y no producen secuelas clínicas serias. Las vacunas de hepatitis B no tienen ningún efecto teratogénico y pueden administrarse durante el embarazo <sup>(63,64)</sup>.

Una serie de informes sobre una posible asociación entre la vacunación de hepatitis B y la esclerosis múltiple incitaron al Gobierno francés en octubre de 1998 a suspender la vacunación de rutina de hepatitis B en las escuelas. Sin embargo, por lo menos seis estudios subsecuentes de los Estados Unidos <sup>(65-70)</sup> no mostraron una asociación temporal o causal estadísticamente significativa entre la vacunación contra hepatitis B y esclerosis múltiple. Basado en la evidencia actual y el beneficio probado de la vacuna, la Organización Mundial de la Salud recomendó, que todos los países deben continuar teniendo programas de vacunación de hepatitis infantil universal, adolescentes e inmunizar a los adultos en alto riesgo de hepatitis B <sup>(71)</sup>.

### I.1.13 MANEJO DE NO RESPONDEDORES

Existen tres grupos principales de no respondedores a la vacuna:

- Pacientes con condiciones médicas subyacentes como fallo renal crónico y estados de inmunosupresión. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la tasa de respuesta a la vacuna está entre 50 a 60 por ciento <sup>(51)</sup>. Esto puede aumentarse por encima de 70 por ciento duplicando la dosis de vacuna <sup>(72)</sup>. La tasa de repuesta a la vacuna también puede aumentarse por la administración intradérmica de la vacuna <sup>(51)</sup>. Sin embargo, las inyecciones intradérmicas son técnicamente difíciles y la administración subcutánea inadvertida puede producir eficacia disminuida. La política actual para los pacientes con fallo renal crónico es vacunarlos antes del comienzo de la hemodiálisis.
- El segundo grupo de no respondedores son individuos saludables en quienes la falta de respuesta parece ser determinada genéticamente. Los estudios de Inmunogenética han demostrado que a estos individuos les falta un gen que controla la respuesta de producción de anti-HBs. La ausencia de este gen puede ser marcada a través de dos haplotipos de HLA extendidos <sup>(73)</sup>. En un estudio realizado en Boston, una incidencia aumentada de individuos homocigotos para proteína de HLA asociada con el haplotipo extendido [HLA-B8, SC01, DR3] se encontró entre los no respondedores <sup>(73)</sup>. Entre los respondedores, los individuos homocigotos para este haplotipo desarrollaron un nivel de anticuerpos más bajo

comparado al de los heterocigotos. En otro estudio en Suecia de 52 no respondedores, el haplotipo de HLA (DQB1\*0604; DQA1\*0102DRB1\*1302) era más frecuente en no respondedores <sup>(74)</sup>. Este estudio también encontró que los mismos haplotipos de HLA pueden encontrarse entre respondedores y no respondedores y que otros factores diferentes a la inmunogenética pueden relacionarse a la no respuesta a la vacuna de hepatitis B.

- El tercer grupo de no respondedores consiste en individuos que no respondieron como resultado de errores técnicos incluso la inyección en la región glútea o el almacenamiento en condiciones inapropiadas como el congelamiento inadvertido de vacunas durante el embarque.

#### **I.1.14 RECOMENDACIÓN**

La recomendación actual para todos los individuos saludables que no tienen respuesta o tienen respuesta inadecuada de anti-HBs al esquema o serie de vacunación primaria es administrar una o más dosis adicionales. Una respuesta de anticuerpo adecuada se ve en 15 a 25 por ciento después de una dosis adicional y en 50 por ciento después de tres dosis adicionales <sup>(75)</sup>. Como resultado, puede ser razonable repetir un esquema de las tres dosis, evaluar dos a tres meses después de la tercera dosis. Los individuos que fallan en responder después de tres dosis adicionales de vacuna administradas adecuadamente es improbable que se beneficien con una vacunación ulterior.

## **I.1.15 MUTANTES DE ESCAPE INDUCIDOS POR LA VACUNA CONTRA**

### **HEPATITIS B**

Se han descrito mutantes del gen S del VHB en niños que fueron infectados con hepatitis B a pesar de una respuesta de anti-HBs adecuada a la vacuna de hepatitis B. Estos mutantes se han observado en muchas partes del mundo incluso China, Singapur, Taiwán, Japón, Italia, y África <sup>(76-81)</sup>. La mutación más común involucra una sustitución de arginina por glicina en el codón 145 en el determinante "a" del HBsAg. Esta mutación disminuye la unión del HBsAg al anti-HBs y puede explicar por qué, estos niños desarrollan infección de "escape". La mutación G145R también se ha observado en receptores de trasplante de hígado que desarrollaron infección recurrente de VHB a pesar de la profilaxis de IGHB <sup>(82,83)</sup>. Otras mutaciones en el determinante "a" también se han descrito, pero son de importancia incierta.

En la mayoría de los informes no se descubrieron mutaciones de S en los portadores maternos del VHB lo que sugiere que las mutaciones eran inducidas por inmunoprofilaxis (vacuna y/o IGHB). Un estudio en Taiwán demostró estos mutantes en infantes que recibieron vacuna de VHB sin IGHB lo que indica que la vacuna sola era suficiente para inducir las mutaciones <sup>(84)</sup>. Estos mutantes pueden descubrirse en menos de 5 por ciento de todos los infantes que han recibido la vacunación de hepatitis B y sólo en 10 a 40 por ciento de los fracasos de la vacuna pueden atribuirse a mutantes del S del VHB.

Experimentos en chimpancés confirmaron que estos mutantes son infecciosos. Estos hallazgos hacen surgir preocupaciones de que los mutantes de escape de la

vacuna puedan hacerse más prevalentes con el tiempo. La continuación a largo plazo de programas de vacunación no ha mostrado un declive progresivo en la eficacia de las vacunas de hepatitis B. Sin embargo, un reporte de Taiwán encontró que el predominio de los mutantes S del VHB en niños HBsAg positivos aumentó de 7.8 por ciento a 25 por ciento durante el periodo de 1984 a 1994 <sup>(85)</sup>.

Basado en los datos disponibles, los beneficios de la vacuna de VHB convencional pesan más que las preocupaciones de mutantes S de escape del VHB y los programas de la vacunación no deben detenerse debido a estas preocupaciones. Sin embargo, la supervisión continuada es necesaria para determinar si las vacunas convencionales se mantienen. Hay una necesidad clara de investigación extensa para desarrollar vacunas que sean más eficaces capaces de circunvalar estas mutaciones.

#### **I.1.16 VACUNACIÓN DESDE UNA PERSPECTIVA GLOBAL**

Como se analizó anteriormente, la vacunación contra hepatitis B es sumamente rentable. No obstante, muchos países todavía no han llevado a cabo vacunación universal. En los países escandinavos y el Reino Unido, la vacunación universal no se ha llevado a cabo debido al concepto erróneo de que la vacunación masiva no es rentable o costo-efectiva en áreas con endemicidad baja <sup>(86,87)</sup>. En naciones en desarrollo y subdesarrolladas, las políticas de salud se concentran en necesidades más urgentes como comida, suministro de agua limpia e higienización. El alto costo de las vacunas contra hepatitis B y la falta de infraestructura para distribuir las vacunas impiden aún más la aplicación de programas de la vacunación universales.

La eficacia de los programas de la vacunación se ilustró en un estudio que incluyó a 1 357 niños Taiwaneses menores de 15 años de edad (quiénes nacieron después de la implementación de un programa de vacunación universal) y 559 de 15 a 20 años de edad (quiénes nacieron antes del programa de la vacunación universal) <sup>(88)</sup>. La prevalencia de HBsAg entre las personas menores de 15 años disminuyó de 9.8 por ciento en 1984 a 0.7 por ciento en 1999. En contraste, la presencia de HBsAg en los 15 a 20 años era 7 por ciento en 1999. La seropositividad de anticuerpos contra el core del virus de Hepatitis B (indicando infección de VHB pasada) también se encontró en una proporción significativamente más alta en los de 15 a 20 años comparados al grupo o cohorte vacunada (21 contra 3 por ciento).

A pesar del beneficio reconocido en salud pública, los niños en los países más pobres que dependen en las vacunas donadas les continúa siendo denegada la vacuna de hepatitis B. En estos países, la adición de la vacuna de hepatitis B a otras vacunas de la infancia (como BCG, DTP, polio y sarampión) doblaría o triplicaría el presupuesto de los donantes <sup>(89)</sup>.

Se han recomendado dos opciones para incorporar la vacuna de hepatitis B en el esquema de PAI <sup>(74)</sup>. La opción uno sigue el esquema de 0, 1 a 2, y 6 a 18 meses. Opción dos se dosificará a la 1 a 2, 4 y 6 a 18 meses que coinciden con el esquema de vacunación de DTP y por eso reducen los encuentros combinados para todas estas vacunas de cinco a tres visitas y disminuyen costos administrativos mientras aumenta el cumplimiento. Sin embargo, en áreas de alta endemicidad, el retraso en la vacunación del nacimiento a dos meses puede

aumentar el riesgo de infección durante el periodo perinatal. Como resultado, en algunos países endémicos como Taiwán, el esquema de DTP se ha modificado a seis semanas, 3.5 meses, y 5.5 meses para coincidir con el esquema de vacunación contra el VHB al nacimiento, a las seis semanas, y a los 5.5 meses. Este esquema modificado redujo una visita. Los resultados siguientes se obtuvieron en un estudio que involucra a 158 infantes vacunado según este esquema:

De 103 infantes nacidos de madres negativas, 96 por ciento tenían respuesta de anti-HBs y ninguno se volvió positivo de HBsAg.

De 55 infantes nacidos de madres HBsAg y HBeAg positivas, 91 por ciento desarrollaron una respuesta de anti-HBs y 7 por ciento se volvieron HBsAg positivo <sup>(90)</sup>.

Estos hallazgos sugieren que el esquema simplificado es seguro y eficaz incluso entre los infantes de alto riesgo.

### **I.1.17 NUEVOS DESARROLLOS**

La necesidad de dosis múltiples, la observación de que 5 a 10 por ciento de vacunados son no respondedores, e informes de mutantes de escape de la vacuna del gen S del VHB siguen siendo un desafío para la producción de una vacuna mejor.

Vías para mejorar la aplicación de la vacuna, medidas que puedan disminuir el costo de producción y entrega de vacunas son particularmente importantes en países sub-desarrollados.

### **I.1.18 VACUNAS COMBINADAS**

La vacuna contra hepatitis B ha sido exitosamente combinada con la vacuna contra hepatitis A y con la vacuna contra *Hemophilus influenzae* sin reducir su eficacia. Estas vacunas combinadas reducen el número de inyecciones resultando en un mayor cumplimiento <sup>(91)</sup>.

### **I.1.19 VACUNA DE UNA SOLA DOSIS**

Una vacuna de una sola dosis se ha desarrollado en la cuál el HBsAg se ha encapsulado en micro partículas preparadas a partir de polímeros. Partículas pequeñas (<10 um) y grandes (10 a 100 um) se obtienen con 80 por ciento de partículas encapsuladas. La combinación de partículas pequeñas, grandes, encapsuladas, y no encapsuladas hace que se liberen partículas de HBsAg en momentos diferentes que simulan dosis múltiples. En un estudio en ratones, una sola inyección de esta vacuna compuesta indujo títulos de anti-HBs comparables al año a los de ratones inoculados con tres dosis de la vacuna convencional <sup>(92)</sup>.

Esta vacuna aún no se ha probado en humanos.

### **I.1.20 VACUNA ORAL**

El gen que codifica para HBsAg se ha insertado en una cepa avirulenta de *Salmonella* recombinante, que puede administrarse oralmente. La *Salmonella* produce HBsAg que se presenta a macrófagos mucosales que llevan a la producción de anti-HBs. Esta vacuna viva ha tenido éxito induciendo una respuesta de anti-HBs en ratones <sup>(93, 94)</sup>.

### I.1.21 INCREMENTO DE LA INMUNOGENICIDAD

Se han propuesto varios métodos para reducir la proporción de no respuesta a las vacunas convencionales.

- **INOCULACIÓN INTRADÉRMICA.** La inoculación Intradérmica parece ser más inmunogénica que las inyecciones intramusculares, pero es técnicamente más difícil de administrar <sup>(51,95,96)</sup>. En pacientes hemodializados la vacuna de hepatitis B intradérmica, aumentó la proporción de respuesta de 50 a 60 por ciento con tres dosis normales de vacuna a 70 por ciento <sup>(51)</sup>. La eficacia aumentada de inoculación intradérmica también fue evidente en no respondedores a la vacuna. En un estudio, por ejemplo, se revacunaron 50 pacientes de hemodiálisis intradérmicamente o intramuscularmente con una dosis total de 80 µg de vacuna recombinante <sup>(97)</sup>. La tasa de seroconversión a 20 meses era mucho más alta en el grupo vacunado intradérmicamente (54 contra 0 por ciento) <sup>(97)</sup>. La administración intradérmica de dosis bajas frecuentes de vacuna contra hepatitis B puede mantener los niveles protectores de anti-HBs en pacientes hemodializados que no tenían una respuesta inmune adecuada a las vacunas contra hepatitis B <sup>(96)</sup>.
- **NUEVOS ADYUVANTES.** La administración concomitante de interferón alfa, interferón gamma, o interleukina-2 con vacunas convencionales de hepatitis B aumentó la respuesta inmune en pacientes sometidos a hemodiálisis en algunos estudios <sup>(97)</sup>, pero se han informado datos

discordantes <sup>(98)</sup>. Otras vacunas han incorporado adyuvantes más inmunogénicos que la no alúmina basados en lípidos como el monofosforil A y MF-59 <sup>(99,100)</sup>. Los estudios preliminares sugieren que estas vacunas puedan inducir títulos más altos de anti-HBs, pero se necesitan estudios extensos para confirmar estos resultados.

- **VACUNAS VIVAS RECOMBINANTES.** Los resultados de estudios que usan virus de vaccinia recombinante vivos que expresan el gen S del VHB en chimpancés han estado prometiéndolo; pero aún se necesita un mayor perfeccionamiento para su seguridad en humanos <sup>(101)</sup>.
- **VACUNAS DE ADN.** Vacunas que contienen ADN desnudo (plásmidos que contienen el gen S del VHB) pueden inyectarse intramuscularmente. El HBsAg se expresa en las células del músculo. La producción de HBsAg intracelular estimula la producción de anti-HBs. Además, el HBsAg recientemente sintetizado puede degradarse dentro de las células del músculo para formar péptidos que se expresan en la superficie de la célula junto con la molécula de HLA clase I que estimula la producción de células T citotóxicas <sup>(101)</sup>. La eficacia protectora de la vacuna de ADN del virus de hepatitis B se demostró en dos chimpancés que se vacunaron al nacimiento y se reforzaron a las 6 y 24 semanas <sup>(102)</sup>. Aunque la producción de anti-HBs era transitoria, ambos animales desarrollaron una respuesta de anticuerpos anamnésica o de memoria cuando fueron retados con un inóculo que contiene dosis infecciosas de VHB a las 33

semanas, y no desarrollaron cualquier marcador de infección de VHB. Los datos de los ensayos humanos no están todavía disponibles.

- **VACUNAS DE PRE-S.** El VHB codifica tres proteínas de la envoltura. La proteína de S grande incluye los pre-S1, pre-S2 y regiones de S, la proteína mediana de S incluye las regiones pre-S2 y regiones de S, y la proteína de S pequeña sólo codifica la región de S. Las tres regiones contienen epitomes inmunogénicos para células T y B. <sup>(103)</sup>.

## **RESUMEN**

No hay ninguna duda de que el desarrollo de las vacunas de hepatitis B es un logro mayor en medicina moderna. La vacuna contra hepatitis B no sólo es eficaz previniendo infección del VHB; sino también previniendo las secuelas de la infección crónica. Es el primer ejemplo de que el cáncer puede ser prevenido por vacunación. No obstante, queda mucho trabajo para lograr la meta de la erradicación global de la infección por el VHB. Claramente, los costos de las vacunas tienen que ser reducidos y la infraestructura para su distribución y entrega tiene que ser simplificada. Como con otras áreas de la medicina, nuevos retos surgen cuando problemas viejos se resuelven. La investigación futura debe enfocarse en el desarrollo de vacunas más inmunogénicas que sean más fáciles de administrar y que sean capaces de evadir mutantes de escape.

### **I.2.1 LA PLANIFICACIÓN ESTRATÉGICA EN SALUD**

El "Plan Decenal de Salud de las Américas" (1972), concebido en la III Reunión de Ministros de Salud de las Américas y consolidado en la IV Reunión y el documento "Formulación de Políticas de Salud" (1975), del Centro Panamericano de

planificación de la Salud <sup>(104)</sup>, comienzan a plantear la necesidad de una Planificación participativa y la necesidad de salir del ámbito de la economía, para penetrar en el ámbito de lo político.

Ya en el documento sobre "Formulación de Políticas de Salud", se introdujo el concepto de lo estratégico en el sentido de "ganar libertad de acción", considerando el carácter conflictivo del medio donde se planifica.

A finales de la década de los años 70 e inicios de los años 80, comienza a tomar fuerza un nuevo enfoque de la planificación, el estratégico.

El enfoque estratégico, se puede considerar un enfoque metodológico de la planificación de intervenciones, ya que es una nueva forma de pensar y concebir la planificación, mediante el desarrollo de una serie de categorías centrales (situación, oponentes, incertidumbre, conflicto, escenarios, explicaciones), interrelacionados entre sí, capaces de representar las relaciones direccionales y causales de determinados tipos de problemas que se suponen objeto de intervención por parte de determinado actor social <sup>(105,106)</sup>.

Los avances de la salud pública han favorecido el desplazamiento de los conceptos relacionados con la salud y la enfermedad de derecha a izquierda, es decir, el daño, la enfermedad y la muerte hacia el riesgo el bienestar y la salud. Las estrategias de intervención, por lo tanto, han variado su dirección desde una escala individual hacia el nivel poblacional, comunitario y social en general <sup>(106)</sup>.

## **I.2.2 PARTICIPACIÓN COMUNITARIA Y SOCIAL**

El concepto de la Participación Comunitaria en los asuntos que afectan la supervivencia de la comunidad es tan antiguo como la historia humana y como una expresión del movimiento continuo que es parte de la vida cotidiana, una parte esencial de todas las sociedades humanas. Sin embargo, la idea de que este proceso lo puedan promover agentes ajenos a la comunidad es un concepto relativamente moderno **(107,108)**.

En el 1978, durante la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud que se llevó a efecto en Alma-Ata URSS, se formalizó la definición de la Participación de la Comunidad como:

"El proceso en virtud del cual los individuos y la familia asumen responsabilidades en cuanto a su salud y bienestar propios y los de la colectividad y mejoran la capacidad de contribuir a su propio desarrollo económico y comunitario. Llegan a conocer mejor su propia situación y a encontrar incentivo para resolver sus problemas comunes **(109,110)**.

Los servicios de salud tienen la particularidad de que comprometen en su realización no sólo a los trabajadores de la salud, sino también a los propios pacientes, sus familiares, otros sectores que también son determinantes de la salud y la comunidad. Esto extiende las posibilidades del empoderamiento a planos no conocidos en cualquier otra actividad humana salud **(111,112)**.

En Cuba, a partir del año 1984, se implanto el Plan de Médico y la Enfermera de la Familia como marco estratégico para cumplimentar acciones que den respuesta a las políticas trazadas en la Atención Primaria de Salud.

Una de las acciones principales es el cumplimiento de programas, y dentro de los priorizado está el Programa de Inmunización contra 13 enfermedades prevenibles por vacunas y ha logrado la disminución de otras enfermedades como la hepatitis B y sus complicaciones <sup>(113, 114,115)</sup> .

### **I.3.1 VACUNACIÓN CON HEBERBIOVAC-HB E INCIDENCIA DE LA HEPATITIS B EN CUBA**

En 1985 comenzaron los primeros trabajos de obtención del HBsAg recombinante en el CIGB lográndose poco después su expresión exitosa en la cepa recombinante de la levadura *Pichia pastoris* (Muzio et al., 1989) <sup>(116)</sup>

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) publicó el artículo titulado “Desarrollando un marco o estructura de evaluación para los programas de inmunización contra la Hepatitis B en países en vías de desarrollo: Un estudio del caso Cuba” por Verena L Muzio González Jefa de División de Vacunas. En el cual mostró resultados de las estrategias combinadas usadas en el Programa de Inmunización Nacional, donde informó que 11 244 904 dosis se habían aplicado en el país de 1992 al año 2003 <sup>(11)</sup> . (Anexo 1)

Por último la autora menciona algunos resultados con respecto al impacto del programa de vacunación en la reducción de la transmisión perinatal de hepatitis

B. Este aspecto es uno de los objetivos a corto plazo del Programa Nacional de Vacunación en Cuba <sup>(11)</sup>. (Anexo 2)

### **I.3.2 ESTUDIOS DE INMUNOGENICIDAD Y DURABILIDAD DE LA VACUNA HEBERBIOVAC-HB REALIZADOS EN CUBA Y OTROS PAÍSES HASTA EL AÑO 2000**

Otra de las estrategias orientadas en Cuba para la prevención y eliminación de la hepatitis B, mediante la vacunación con Heberbiovac-HB, ha sido llevar a cabo investigaciones que evalúen no sólo la reducción de los indicadores de morbilidad y mortalidad; sino también a partir de la administración de la vacuna (1992) poner en práctica la ejecución de investigaciones de inmunogenicidad y persistencia de anti-HBs en diferentes periodos de tiempo posvacunación, no sólo en el país; sino también en aquellos países donde fue suministrada la vacuna cubana Heberbiovac-HB <sup>(116)</sup>.

Se impuso entonces la necesidad de entrar en un proceso de caracterización fisicoquímica y fármaco-biológica del nuevo producto; así como realizar los ensayos preclínicos y clínicos correspondientes, ya que no necesariamente el antígeno expresado en *P. pastoris* y la vacuna preparada con el mismo, tenían que comportarse como el procedente de *S. cerevisiae*. Esto significó para el equipo de trabajo a cargo del desarrollo de la vacuna un reto de similar magnitud que producirla, ya que la efectividad de la vacuna contra la hepatitis B, preparada con un antígeno distinto al procedente de *S. cerevisiae* no había sido probada a nivel internacional y no existía en el país ninguna experiencia de trabajo de este

tipo, de hecho el organismo regulador nacional CECMED (Centro Estatal para el Control de Medicamentos) de reciente estructuración (1989). La caracterización de la vacuna recombinante antihepatitis B desarrollada en el CIGB (Heberbiovac HB) ha requerido, por su elevado nivel de complejidad, de la participación de diversos grupos de trabajo con un enfoque multidisciplinario, los cuales han generado información complementaria. Todos los resultados y técnicas utilizados, así como su evaluación están documentados en el Registro Sanitario (“dossier”) del producto: “Vacuna cubana antihepatitis B de antígeno de superficie viral ADN recombinante.” La contribución de los estudios se enmarca entre los aspectos de caracterización inmunobiológica del antígeno y de la vacuna, los estudios clínicos controlados en grupos poblacionales seleccionados y la caracterización de la respuesta inmune desarrollada en los individuos vacunados. (Anexos 3 y 4)

## CAPÍTULO II

# RESPUESTA INMUNE POSVACUNACIÓN PARA LA VACUNACIÓN HEBERBIOVAC- HB Y FACTORES DE RIESGOS ASOCIADOS



## **CAPÍTULO II. RESPUESTA INMUNE POSVACUNACIÓN PARA LA VACUNA HEBERBIOVAC-HB Y FACTORES DE RIESGOS ASOCIADOS**

### **II. 1 INFORMACIÓN PRELIMINAR**

La vacunación constituye uno de los mayores logros alcanzados por la Salud Pública a escala Mundial con la excepción del suministro estable de agua potable. Incluso en aquellos individuos que hayan quedado sin proteger, por no haber sido inmunizado o por ser no respondedores o hiporrespondedores ante el estímulo inmunogénico, en ellos la prevención se alcanza al interrumpir la cadena de transmisión <sup>(117,118,1,2)</sup> .

El éxito de la vacunación en lo que respecta a la protección radica en que la respuesta sea intensa y duradera. Las cifras de anti-HBs caen 6 veces entre los 9 y los 18 meses, y declina después de forma más lenta <sup>(119)</sup> .

Las vacunas de hepatitis B son altamente efectivas e inocuas y han sido incorporadas dentro de los Programas Nacionales de Inmunización en más de 150 países. Algunos individuos sanos inmuno competentes no desarrollan una respuesta de anticuerpos (anti- HBs). La falta de respuesta está asociada con diferentes alelos HLA-DR y una dañada respuesta celular Th <sup>(120)</sup> .

La Organización Mundial de la Salud (OMS), año 2007, informó la reducción de la morbilidad y mortalidad a consecuencias de la puesta en práctica de la vacuna

contra la hepatitis B y además dio a conocer que del 2 al 10% de los individuos vacunados, aún teniendo historia de buena salud no responden a la vacuna <sup>(121)</sup>.

A 20 años de aplicada la vacuna contra la hepatitis B, en el Perú evaluaron indicadores de calidad de la vacuna, reportando un 25 % de reducción de los mismos; además comprobaron que es una de las más seguras disponibles en el mundo <sup>(122,123)</sup>.

- Un modelo matemático de la generación de memoria inmunológica y Ac para la respuesta a la vacuna de la hepatitis B, posvacunación proporcionó apoyo teórico para la hipótesis de que una dosis simple de la vacuna puede generar protección inmunológica <sup>(124)</sup>.

En Cuba, Alerm y Col, investigación realizada en el año 2000, ponen en tela de juicio la interpretación de forma absoluta de que sólo la presencia de anti-HBs es indicadora de protección <sup>(125)</sup>.

## **II. 2 OBJETIVOS Y TAREAS**

### **OBJETIVO**

- Determinar la respuesta inmune posvacunal específica a la vacuna Heberbiovac-HB y su asociación con factores de riesgo.

### **TAREAS**

1. Relacionar la respuesta inmune para la vacuna antihepatitis B con género, color de la piel y evaluación nutricional a 10 años de aplicado el esquema de 0-1-6 meses.
2. Determinar asociación del estado inmune para la hepatitis B con APP y APF de asma bronquial, diabetes mellitus, hipersensibilidades Tipo I y el consumo de drogas inmunosupresoras.
3. Evaluar la memoria inmunológica a los 15 días de administrado refuerzo vacunal con Heberbiovac-HB en los niños con valores de anti-HBs menor a 10 UI/L.

## II. 3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

En este acápite se definen los parámetros utilizados para evaluar la inmunogenicidad de la vacuna en los diferentes tiempos de determinación.

**No respuesta:** ausencia de anticuerpos anti-HBsAg (anti-HBsAg =0), luego de la administración de la vacuna en un individuo previamente seronegativo.

**Seroconversión:** cualquier título de anticuerpos anti-HBsAg diferente de cero detectado después de la administración de la vacuna en un individuo previamente seronegativo.

**Seroprotección:** cualquier título de anticuerpos anti-HBsAg igual o superior 10 UI/L, detectado después de la administración de la vacuna en un individuo previamente seronegativo. Se considera que 10 UI/L es el nivel mínimo protector.

**Hiperrespuesta:** cualquier título de anticuerpos anti-HBsAg iguales o mayores de 100 UI/L, detectado después de la administración de la vacuna en un individuo previamente seronegativo.

**Media Geométrica de los títulos de anticuerpos (MGT):** es la media aritmética de los logaritmos (ln) de los títulos de anticuerpos. La transformación logarítmica de los títulos de anticuerpos se realiza con el propósito de que sigan una distribución normal. Para el cálculo de la MGT, sólo se tienen en consideración los títulos iguales o superiores a 10 UI/L.

En todos los estudios que se presentan a continuación las mediciones de inmunogenicidad se expresan de la siguiente forma:

**Porcentaje de seroconversión:** (% SC): corresponde al por ciento de individuos vacunados que tiene cualquier título de anticuerpos anti-HBsAg diferentes de cero.

**Porcentaje de seroprotección:** (% SP): corresponde al por ciento de individuos vacunados que tiene títulos de anticuerpos anti-HBsAg iguales o mayores de 10 UI/L.

**Porcentaje de hiperrespuesta:** corresponde al por ciento de individuos vacunados que tiene títulos de anticuerpos anti-HBsAg iguales o mayores de 100 UI/L.

**Hipersensibilidades Tipo I:** Reacciones alérgicas causadas por diferentes alérgenos (urticarias, eczemas, prurito, rinitis, rash cutáneo y otras)

## **II. 4 MATERIAL Y MÉTODO**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo de corte longitudinal e intervencional.

### **UNIVERSO Y MUESTRA**

La muestra estuvo representada por el 50% del universo 1001, 498 niños de 10 años de vacunados con Heberbiovac-HB. Matriculados en las escuelas del Municipio Consolación del Sur, en la Provincia de Pinar del Río, Cuba. Esta muestra tuvo un 11% de sobrestimación, para asegurar de esta forma las posibles variaciones lógicas de lo calculado ( $p=5\%$ ), debido al carácter longitudinal e individual. Para la selección se tuvieron en cuenta 10 Consejos Populares, donde se encuestaron los niños de 5to Grado con 10 años cumplidos y esquema de vacunación completo (0-1-6 meses). Se consideró a través de consulta de expertos que la muestra estuviera constituida por niños pertenecientes a centros escolares seminternos, tomados al azar, (cumpliendo los principios éticos), lo cual permitió conocer una representatividad de todos los Consultorios del Médico y la Enfermera de la Familia (Equipo Básico de Salud), hijos de madres trabajadoras.

### **METÓDICA**

Para registrar la presencia de títulos de anti-HBs, y cuantificación de HBsAg, en niños de 10 años vacunados con Heberbiovac-HB, (antihepatitis B) que dio salida al objetivo 1 previo consentimiento de los padres, madres o tutores de los pesquisados y directivos acreditados (Anexo 1 y 2) Capítulo II, se procedió a la

extracción de sangre de la vena ante-cubital 2 ml, el procesamiento de centrifugación y conservación de la misma se efectuó en el Hospital Municipal Docente “27 de Noviembre” hasta su traslado al Centro Nacional de Genética Médica, se cumplieron los principios de bioseguridad y cadena de frío. (Anexos 2, 3,4 y 5) Capítulo II.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Niños de 10 años que su nacimiento ocurrió en el año 1994.
- Tener aplicada las tres dosis de la vacuna Heberbiovac-HB con esquema de 0-1-6 meses.

### **CRITERIOS DE SALIDA**

- Aquellos escolares que no desearon participar en la investigación o que sus padres, madres o tutores no autorizaron su inclusión.
- Los pesquisados y tutores que en el transcurso del estudio solicitaron no continuar.

En el estudio se incluyeron variables demográficas tales como, color de la piel y género, en cuanto al color de la piel se tuvo en cuenta lo asignado en el carné de identidad de los pesquisados, y se clasificó como: Blanco, negro y mulato. De igual forma para el género se consideró el sexo biológico consignado en el carné de identidad como: Femenino y masculino. Para la valoración nutricional en los niños de 10 años se utilizaron las “Tablas de valores cubanos de peso y talla para la edad. Año 1983” <sup>(126)</sup>, para la medición de la talla se utilizó ( Técnica de Atrif ) y para el peso la técnica de pesaje para el niño mayor registrado en Procederes de Enfermería, estas variables se relacionaron con la respuesta

inmune para la vacuna antihepatitis B, dándole salida al objetivo 2 (Anexo 3) Capítulo II.

Para conocer la influencia de los antecedentes patológicos personales, (APP) antecedentes patológicos familiares (APF) y la respuesta inmunológica en los niños vacunados pasados 10 años de recibir el esquema de vacunación para la vacuna Heberbiovac-HB, se aplicó una encuesta a padres, madres o tutores (Anexo 4) capítulo II. Se obtuvieron los datos de las diferentes enfermedades que a juicio de expertos y consultas bibliográficas puede afectar la respuesta inmune de los pesquisados para esta vacuna (asma bronquial, hipersensibilidades tipo I, diabetes mellitus y tratamientos con inmunosupresores) <sup>(127)</sup>, de igual forma se recogieron los datos para los APF hasta el 4<sup>to</sup> nivel de consanguinidad (tíos y tías). Lo que fundamentó la información que dio salida al objetivo 3 (Anexo 3) capítulo II.

A aquellos individuos que alcanzaron los valores de anti-HBs < 10 UI/L se les aplicó un primer refuerzo vacunal de  $\mu$ g0 de la vacuna Heberbiovac -HB, posteriormente se evaluaron las concentraciones de anti-HBs, y en los niños que no alcanzaron valores  $\geq$  10 UI/L se administró un segundo refuerzo vacunal con igual dosis y vía de administración, pasado los 30 días se cuantificaron las concentraciones de anti-HBs. Procedimiento que dio salida al objetivo 4 con estrategias intervencionales que proporcionaron la medición del Impacto de la investigación. (Anexos 4 y 5 Capítulo II)

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES (128, 129)

1.7. VARIABLES	TIPO	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN	ESTADÍGRAFO
Edad	Cuantitativa continua	10 años cumplidos	Nacidos durante el año 1994	Porcentaje
Género	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Según género biológico	Porcentaje
Color de la piel	Cualitativa nominal politómica	Blanco Negro Mulato	Según color de la piel consignado en el carné de identidad	Porcentaje
Peso al nacer	Cuantitativa continua	< 2500 GM > 2500 GM	Bajo Peso Peso Normal	Porcentaje
Peso	Cuantitativa continua	Kg	Niños de 10 años que se le realiza técnica de pesaje para el niño mayor	Porcentaje
Talla	Cuantitativa continua	cm	Niños de 10 años que se le realiza técnica de medición de estatura (Atrif)	Porcentaje
Evaluación nutricional	Cuantitativa continua	< 3er percentil Del 3 al 10 percentil Del 10 al 90 percentil Del 90 al 97 percentil > 97 percentil	Desnutrido Delgado Peso Normal Sobre Peso Obeso	Porcentaje
Anti-HBs	Cuantitativa continua	< 10 UI/L De 10 a 100 UI/L >100 UI/L	No seroprotegidos Seroprotegidos Hiperrespondedores	Porcentaje
HBsAg	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo	Presencia o ausencia del VHB en sangre	Porcentaje

(Continuación)

PROCESOS BIOLÓGICOS APP	TIPO	CLASIFICACION	DEFINICION	ESTADIGRAFO
Asma Bronquial	Enf. Alérgica	Crónica no transmisible	Padecimiento con diagnóstico médico de certeza	Porcentaje
Hipersensibilidades Tipo I	Enf. Alérgicas	Rinitis, eczemas, urticarias, productos químicos y otros alergenos confirmados por registros médicos	Padecimiento con diagnóstico médico de certeza	Porcentaje
Diabetes Mellitus	Enf. Endocrino-Metabólica	Crónica no transmisible	Padecimiento con diagnóstico médico de certeza	Porcentaje
Tratamientos recibidos	Inmunosupresores	Tratamientos recibidos en los 10 años de vida	Drogas pertenecientes a la familia farmacológica de inmunosupresores	Porcentaje

(Continuación)

PROCESOS BIOLÓGICOS APF	TIPO	CLASIFICACION	DEFINICION	ESTADIGRAFO
Asma Bronquial	Enf. Alérgica	Crónica no transmisible	Padecimiento con diagnóstico médico de certeza	Porcentaje
Hipersensibilidades Tipo I	Enf. Alérgicas	Rinitis, eczemas, urticarias, productos químicos y otros alergenos referidos	Padecimiento con diagnóstico médico de certeza	Porcentaje
Daibetes Mellitus	Enf. Endocrino-metabólica	Crónica no transmisible	Padecimiento con diagnóstico médico de certeza	Porcentaje

- Nota Explicativa: Los APF se tuvieron en cuenta hasta el 4<sup>to</sup> nivel de consanguinidad

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

Para registrar la presencia de Anti-HBs, y cuantificación de HBsAg, en niños de 10 años, vacunados con Heberbiovac-HB, el procedimiento utilizado fue el método inmunoenzimático (ELISA) tipo sandwich <sup>(130,131)</sup>, ejecutado por el Departamento de Hepatitis B del Laboratorio de Inmunología del Centro Nacional de Genética Médica de Ciudad de La Habana. Se consideraron protegidos los individuos cuyos resultados fueron  $\geq 10$  UI/L y  $< 100$  UI/L, hiperrespondedores  $\geq 100$  UI/L y no seroprotegidos cuando los títulos eran  $< 10$  UI/L. A los que resultaron no seroprotegidos se les aplicó un refuerzo vacunal de 10  $\mu$ g de la vacuna Heberbiovac-HB (dosis pediátrica) por vía Intramuscular (IM) y evaluación de niveles de títulos de anti-HBs pasados los 15 días.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos primarios fueron tomados de la encuesta, tarjetas de vacunación, Carné de Identidad, Historia Clínica Individual y Familiar; además informes recibidos del Médico y Enfermera de la Familia, los padres, madres o tutores, y base analítica de laboratorio. Considerándose Seroprotegidos los estudiados cuyos resultados estaban entre  $\geq 10$  UI/L y  $< 100$ UI/L, Hiperrespondedores  $\geq 100$  UI/L y No Seroprotegidos cuando los títulos de anti-HBs, fueron  $< 10$  UI/L.

Se empleó estadística descriptivas como porcentajes, medidas de tendencia central (media aritmética y media geométrica), medidas de dispersión o variabilidad (desviación estándar y coeficiente de variación). Los datos fueron

procesados en base de datos electrónica, utilizando diferentes programas en dependencia de las necesidades de cálculo. Se utilizó la prueba de  $X^2$  de McNemar <sup>(132)</sup>, para comparar frecuencias en muestras dependientes, o la prueba no paramétrica del signo para comparar variables cuantitativas en muestras dependientes. Se utilizó el cálculo de Odds-Ratio <sup>(133)</sup>, como medida de asociación y su intervalo de confianza; así como la fortaleza de asociación mediante la prueba de  $X^2$ .

## **BIOÉTICA**

Se cumplimentaron los principios éticos de autonomía e integridad, mediante la aprobación escrita de las personas que formaron parte del proceso investigativo (clientes, proveedores de salud y comunidad).

## II. 5 RESULTADOS

**Tabla 1. Respuesta inmune en niños de 10 años vacunados con Heberbiovac- HB. Consolación del Sur. Año 2004**

RESPUESTA	TITULOS DE Ac.	
	No.	%
No Seroprotegidos	237	47,6
Seroprotegidos	261	52,4
Subtotal	498	100.0
<b>De ellos:</b>		
Hiperrespondedores	47	9,4

Los resultados que se muestran en la (tabla 1) están relacionados con la respuesta inmune para la vacuna Heberbiovac-HB a los 10 años de vacunados los escolares con el esquema de 0-1-6 meses, obtenidos en la fase diagnóstica mediante evaluación serológica. Se constató que no estaban seroprotegidos el 47,6 %, cifra casi similar a la de niños que resultaron seroprotegidos el 52,4 %, y de ellos el 9,4% hiperrespondedores.

**Tabla 2. Respuesta inmune en escolares de 10 años vacunados con Heberbiovac-HB, según el género. Consolación del Sur. Año 2004**

Categorías	Género					
	Femenino		Masculino		Total	
	No	%	No	%	No.	%
No Seroprotegidos	102	20,5	135	27,1	237	47,6
Protegidos	142	28,5	119	23,9	261	52,4
Subtotal	244	49.0	254	51.0	498	100.0
<b>De ellos:</b>						
Hiperrespondedores	26	5,22	21	4,2	47	9,4

En la (tabla 2) observamos la respuesta inmune según el género de los 498 escolares. De ellos 47,6 % fueron no seroprotegidos con un 6,6% más en el género masculino con relación al femenino, en la categoría de seroprotegidos se aprecia un 52,4 % en los dos géneros con ligera diferencia a favor de las féminas. En el caso de los hiperrespondedores (9,4%) la diferencia fue mínima. Sí bien había un ligero porcentaje de varones no seroprotegidos, las cifras se invertían en cuanto a los protegidos; lo que resultó en diferencias entre géneros, ( $X^2 = 6.42$ ; gdl = 1;  $p = 0.01$ )

**Tabla 3. Niños de 10 años, según género y color de la piel. Consolación del Sur. 2004**

Color de la piel	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Blanco	152	30,5	145	29,1	297	59,6
Negro	75	15,1	88	17,7	163	32,7
Mulato	17	3,4	21	4,2	38	7,6
Total	244	49,0	254	51,0	498	100,0

La muestra se comportó de manera uniforme en cuanto a género, 51.0% para el masculino y 49.0 % para el femenino. De igual manera al observar la (tabla 3) las características del color de la piel fueron similares: 59,6 % para el color blanco, 32,7 % para el negro y 7,6 % para el mulato. No se detectaron diferencias entre géneros según el color de la piel. ( $X^2 = 1.42$ ; gdl = 2;  $p = 0.49$ ).

Por otra parte se comparó la distribución por género con la esperada en la población de Consolación del Sur para esa edad (según datos de población estimada para ese año de la Dirección Nacional de Estadísticas del MINSAP, y tampoco se detectaron diferencias ( $X^2 = 0.04$ ; gdl = 1;  $p = 0.84$ ).

**Tabla 4. Estado nutricional y respuesta inmune contra la hepatitis B en niños de 10 años. Consolación del Sur. 2004**

Percentiles	Respuesta Inmune							
	No Seroprotegidos		Seroprotegidos		Total		Hiperrespondedores.	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
< 3	3	1,3	4	2,4	7	1,4	1	2,1
3 -10	3	1,3	1	0,5	4	0,8	0	0
11- 90	214	90,3	234	89,7	448	90	43	91,5
91- 97	7	3	15	5,7	22	4,4	2	4,3
> 97	10	4,2	7	2,7	17	3,4	1	2,1
<b>Total</b>	<b>237</b>	<b>100</b>	<b>261</b>	<b>100</b>	<b>498</b>	<b>100</b>	<b>47</b>	<b>100</b>

El estado nutricional de los escolares de 10 años en el momento de la pesquisa y el estado inmune frente a la hepatitis B, se muestran en la (tabla 4). Resultó que hubo predominio de niños normo peso (90 %), escaso porcentaje de niños desnutridos por defecto 1.4 % y por exceso el 3.4 %. Por lo que resultó que no existían diferencias significativas entre el estado nutricional y el estado inmune para la vacuna antihepatitis B. ( $X^2_Y = 0.47$ ; gdl = 3; p = 0.79).

**Tabla 5. Estado inmune en vacunados con Heberbiovac-HB pasado los 10 años y antecedentes patológicos personales. Consolación del Sur. 2004**

Estado inmune	ASMA BRONQUIAL					
	Si		No		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No protegidos	82	16,5	155	31,1	237	47,6
Protegidos e Hiperrespondedores.	71	14,3	190	38,2	261	52,4
<b>Total</b>	<b>153</b>	<b>30,7</b>	<b>345</b>	<b>69,3</b>	<b>498</b>	<b>100,0</b>

OR = 1.42 (0.90 – 2.11);  $X^2 = 3.19$ ; gdl = 1; p = 0.07)

Estado inmune	HIPERSENSIBILIDADES TIPO I					
	Si		No		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No protegidos	90	18,1	147	29,5	237	47,6
Protegidos e Hiperrespondedores.	57	11,4	204	41,0	261	52,4
<b>Total</b>	<b>147</b>	<b>29,5</b>	<b>351</b>	<b>70,5</b>	<b>498</b>	<b>100,0</b>

OR = 2.19 (1.45 – 3.31);  $X^2 = 15.54$ ; gdl = 1; p = 0.00008

Estado inmune	DIABETES MELLITUS					
	Si		No		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No protegidos	1	0,2	236	47,4	237	47,6
Protegidos e Hiperrespondedores.	1	0,2	260	52,2	261	52,4
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>0,4</b>	<b>496</b>	<b>99,6</b>	<b>498</b>	<b>100,0</b>

OR = 1.10 (0.0 – 40.48);  $X^2 = 0.41$ ; gdl = 1; p = 0.52;  
p de Fisher = 1.00

Estado inmune	TRATAMIENTOS CON INMUNOSUPRESORES					
	Si		No		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No protegidos	93	18,7	144	28,9	237	47,6
Protegidos e Hiperrespondedores.	76	15,3	185	37,1	261	52,4
<b>Total</b>	<b>169</b>	<b>33,9</b>	<b>329</b>	<b>66,1</b>	<b>498</b>	<b>100,0</b>

OR = 1.57 (1.06 – 2.32);  $X^2 = 5.68$ ; gdl = 1; p = 0.017

Se encontró asociación significativa entre las hipersensibilidades Tipo I y el estado de protección para la vacuna Heberbiovac-HB y en aquellos niños que habían recibido tratamientos con inmunosupresores; sin embargo se pudo observar incrementó en el número de niños protegidos o hiperrespondedores en aquellos que son asmáticos y se encontraban de igual forma más niños protegidos o hiperrespondedores en los escolares que no habían recibido tratamientos con inmunosupresores. (Ver tabla 5).

**Tabla 6. Estado inmune en vacunados con Heberbiovac-HB pasado los 10 años y antecedentes patológicos familiares. Consolación del Sur. 2004**

Estado inmune	ASMA BRONQUIAL					
	Si		No		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No protegidos	111	22,3	126	25,3	237	47,6
Protegidos e Hiperrespondedores.	101	20,3	160	32,1	261	52,4
<b>Total</b>	<b>212</b>	<b>42,6</b>	<b>286</b>	<b>57,4</b>	<b>498</b>	<b>100,0</b>

OR = 1.40 (0.96 – 2.03);  $X^2 = 3.36$ ; gdl = 1; p = 0.07

Estado inmune	HIPERSENSIBILIDADES TIPO I					
	Si		No		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No protegidos	48	9,6	189	38,0	237	47,6
Protegidos e Hiperrespondedores.	39	7,8	222	44,6	261	52,4
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>17,5</b>	<b>411</b>	<b>82,5</b>	<b>498</b>	<b>100,0</b>

OR = 1.45 (0.89 – 2.36);  $X^2 = 2.43$ ; gdl = 1; p = 0.12

Estado inmune	DIABETES MELLITUS					
	Si		No		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No protegidos	68	13,7	169	33,9	237	47,6
Protegidos e Hiperrespondedores.	64	12,9	197	39,6	261	52,4
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>26,5</b>	<b>366</b>	<b>73,5</b>	<b>498</b>	<b>100,0</b>

OR = 1.24 (0.82 – 1.88);  $X^2 = 1.11$ ; gdl = 1; p = 0.29

En la (tabla 6) aparecen los APF de los individuos encuestados, donde en ellos no se encontró asociación entre variables.

**Tabla 7 Impacto de las acciones estratégicas en los pesquisados. Consolación del Sur. Año 2004**

RESPUESTA INMUNE	Anti-HBs	
	No.	%
No Seroprotegidos	0	0
Seroprotegidos	462	100,0
Subtotal	462	100,0
<b>De ellos:</b>		
Hiperrespuestas	194	42,0

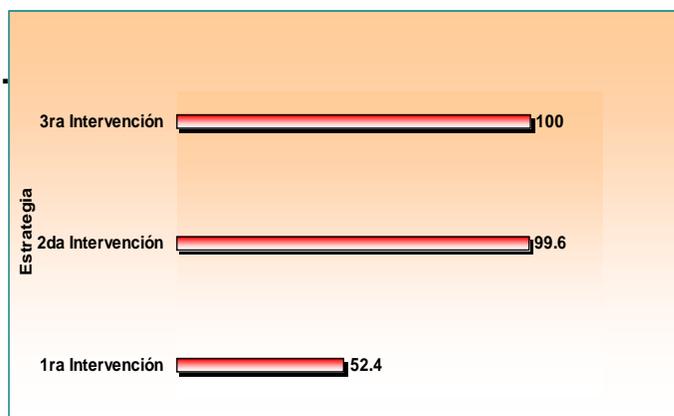


Figura 1. Resultado de las intervenciones estratégicas. Consolación del Sur . Año 2004

Para la evaluación de la respuesta inmune después del refuerzo vacunal. En el momento de la extracción de sangre no se encontraron presentes 36 niños, por ello la muestra disminuyó a 462, lo que represento el 7,2 % de pérdida en el estudio.

La (tabla 7) muestra que después del refuerzo vacunal los pesquisados pasaron a la categoría de protegidos (100.0 %) y de ellos el 42.0 % hiperrespondedores. La comparación de frecuencias según el estadígrafo de McNemar dio resultados altamente significativos ( $X^2 A/D = 71.78$ ; gdl = 1;  $p = 2.4 \times 10^{-17}$ ;  $X^2 B/C = 259.00$ ; gdl = 1;  $p = 2.8 \times 10^{-58}$ ).

Las diferencias de los valores de anti-HBs fueron ostensibles. Antes de la aplicación del refuerzo la media aritmética fue de 35.1 UI/L y después de 109.5 UI /L (Se utilizó la prueba de los signos para examinar la Ho de no diferencias). Se comprobó que  $v < V = 98.1$ ;  $Z = 13,8$ ;  $p < 0,0001$ .

## II. 6 DISCUSIÓN

La durabilidad, una de las categorías fundamentales de la respuesta inmune, se le ha concedido gran importancia cuando se trata de evaluar un producto vacunal, por lo que en múltiples estudios se señala como una variable a medir para estimar el impacto de la vacunación. En este trabajo el impacto analizó midiendo las transformaciones posvacunación de anti-HBs y AgsHB en niños de 10 años vacunados con Heberbiovac-HB, a partir de la aplicación de esquema completo (0-1-6 meses) en la infancia, cuyos nacimientos ocurrieron en el año 1994.

En el estudio se obtuvo como resultado que un elevado por ciento de la muestra estuvo representado por los no seroprotegidos y en la categoría de hiperrespondedores una pequeña proporción; ajustándose a lo esperado de acuerdo con el comportamiento predictivo de la caída de los anti-HBs que describen una curva exponencial, con un tiempo de semivida de 3 años; donde la reducción de la concentración de anti-HBs en 3 semiperiodos ocurriría en el tiempo transcurrido desde que recibieron el esquema completo de vacunación, lo cual sería la estimación calculada en cuanto al tiempo para esta investigación.

En Cuba, año 2000, Almeida y Col; evaluaron la inmunogenicidad de la vacuna cubana Heberbiovac-HB, en niños hasta 5 años de edad distribuidos por años de vida, todos habían recibido el esquema de (0-1-6 meses), los autores comprobaron que los niveles de seroprotección e hiperrespuesta posvacunal fueron superiores a 93 y 76% respectivamente y la media aritmética por encima de 181 UI/L <sup>(134)</sup>.

De igual forma existió correspondencia de estos resultados con los alcanzados por Zhang y Col; en un estudio donde comparan dos vacunas, B recombinante y la

hansenula pilymorpha hepatitis B, con esquemas completos de vacunación en la infancia, y obtuvieron como resultados que los anti-HBs descendieron con el tiempo. Los autores consideraron que hasta los 6 años estas vacunas son eficaces <sup>(135)</sup>.

Por otra parte, González, Griego y otros; evaluaron una cohorte individual de trabajadores de la salud peruanos a 6 años de vacunados con la vacuna cubana Heberbiovac-HB, con excelentes resultados de inmunogenicidad y persistencia de títulos de anti-HBs, y señalaron que sus resultados abrían nuevas perspectivas para la evaluación de las vacunas y los esquemas vacúnales <sup>(136)</sup>.

En el año 2005, Shatat y Col; encontraron que en una cohorte de niños de 10 años, que habían recibido esquema completo de vacunación en la infancia, se les realizó evaluación de anti-HBs y anti-HBc, utilizando la técnica de ELISA (3<sup>era</sup> generación), encontrando que solo un 37.9% de los vacunados estaban protegidos lo que indicaba la caída de anti-HBs con el tiempo <sup>(137)</sup>.

La seroprotección (10 ó más UI/L) constituye la categoría principal de evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B. El género es una variable a considerar en la respuesta inmune cuando se evalúa una cohorte en vacunados contra la hepatitis B. En este estudio las diferencias entre género fueron significativamente mayor para la no seroprotección en los varones con relación a las hembras.

Resultados que coinciden con reportes de otros estudios realizados por Juliao y Col, en el año 1991; donde comprobaron en una evaluación a diferentes grupos de individuos que la respuesta de anti-HBs en cuanto a género no fue igual dentro

de los diferentes grupos, ellos plantean que en el género femenino es mayor la respuesta de títulos de anti-HBs y también tiene más calidad con respecto al masculino <sup>(138, 139)</sup> .

Estos resultados obtenidos se corresponden con lo esperado en una muestra donde la capacidad reproductiva estuviese representada <sup>(135)</sup> este no es el caso, sin embargo, se podría interpretar estos resultados debido a que la edad estudiada, 10 años, si bien no han sobrepasado la pubertad, como proceso biológico, puedan ya manifestarse sus influencias hormonales que justifiquen una seroprotección mayor en el género femenino sería de interés realizar pruebas inmunológicas funcionales durante este periodo para evidenciar estas posibles diferencias en la muestra y población general.

Otros estudios longitudinales indican que para la vacuna de la Heberbiovac-HB hasta 10 años no es necesario el refuerzo; pero con la aparición de la actividad sexual en los adolescentes debe evaluarse esta posibilidad a pesar de la eficacia de la vacuna, pues esta acción permitiría actuar consecuentemente para evitar enfermedades que se transmiten por vía sexual. Por lo que se recomienda analizar la necesidad de un refuerzo en este periodo de la vida <sup>(135)</sup> .

En contraposición con los resultados de este estudio, Ramos YO y otros, año 2000, en una investigación realizada a trabajadores de la salud, evaluaron los anti-HBs para la vacuna Engerix B y la influencia de la de factores epidemiológicos en la respuesta inmune; donde una de las variables de estudio fue el género y fundamentalmente en los grupos de no respondedores, en el mismo no

encontraron diferencias significativas entre hembras y varones en ninguna de las categorías de respuestas detectadas <sup>(140)</sup> .

En correspondencia con otros hallazgos, González, Griego y otros en el año 2000. En un estudio de durabilidad de la respuesta inmune en trabajadores de la salud que habían recibido el esquema de tres dosis de la vacuna Heberbiovac-HB, donde los resultados fueron obtenidos a partir de las diferencias individuales, en las mujeres reportan valores superiores de respuesta posvacunación; además mantuvieron los niveles de anticuerpos fueron más elevados <sup>(141,142)</sup> .

En cuanto a las características socio-demográficas se estudiaron los factores de riesgos que pudieron influenciar en la respuesta inmune para la vacuna cubana Heberbiovac-HB, resultando que el género y el color de la piel no presentaron diferencias significativas, la distribución para ambas variables fue uniforme y similar a los caracteres en la población de Consolación del Sur para el grupo poblacional estudiado (10 años).

Por otra parte la valoración nutricional y el género se comportó sin diferencias significativas para ambas categorías, resulto que una pequeña cantidad de niños estaban en la categoría de malnutrición por exceso y por defecto; aspecto que pudo estar influenciado por los factores ambientales en el contexto geográfico donde se realizó la investigación.

En el año 2000 se realizó una investigación de Inmunogenicidad en el Instituto Peruano de Seguridad Social, por González, Griego y otros; donde constataron en sus resultados que el peso corporal tiene influencia en la respuesta inmune, los autores observaron que en los individuos obesos hubo menor respuesta de anti-

HBs que en los de peso normal, lo que explicaría el por qué las mujeres jóvenes, en general tienen menos peso que el hombre y siempre poseen una mejor respuesta a la vacunación <sup>(136)</sup>.

En correspondencia con estos hallazgos, Zuckerman y Col; incorporan en su estudio como factores asociados a la respuesta inmune para la vacuna de la hepatitis B el índice de masa corporal <sup>(143)</sup>.

En Estados Unidos, año 2006; investigadores que analizaron factores de riesgos predictores de la respuesta inmune para la vacuna de la hepatitis B, reportan en su estudio que el 95% de los individuos fueron seroprotectidos y que las respuesta de anticuerpos bajos se relacionaron con la obesidad entre otros factores estudiados <sup>(144 -146)</sup>.

Al observar los resultados de protección para el virus de la hepatitis B en los niños evaluados con antecedentes patológicos personales y su asociación con la respuesta inmune, se obtuvo significación estadística dado por la presencia de individuos no seroprotectidos mayoritariamente en los que padecían de hipersensibilidades Tipo I y habían recibido tratamientos con inmunosupresores. Mientras que los resultados en los niños que padecían de asma bronquial presentaron incremento de seroprotección e hiperrespuesta, por lo que no hubo asociación con la no seroprotección para esta afección en la investigación. En cuanto a la diabetes mellitus, sólo dos encuestados fueron reportados como diabéticos, resultando insuficiente la muestra para la evaluación estadística.

Alerm y otros, en Cuba en el año 2000, estudiaron tres grupos de niños, asmáticos y no asmáticos, vacunados con la vacuna cubana Heberbiovac - HB

(antihepatitis B). Cuando se compararon las variables entre los niños con historia de asma bronquial y otros sin este antecedente, en los tres grupos las concentraciones de títulos de Ac fueron mucho más elevadas en los no asmáticos (147). Contrariamente a los resultados obtenidos en esta investigación.

Otros reportes encontrados por un grupo de investigadores es que los suplementos de proteínas mejora la respuesta inmune en niños con asma bronquial (148).

De igual forma en una zona altamente endémica de Colombia, De la Hoz y otros, año 2005, realizaron una evaluación en áreas rurales y urbanas a 3 573 jóvenes de 11 años divididos en cuatro poblaciones que fueron vacunados a partir del año 1992 con la vacuna antihepatitis B. Como factores individuales plantean la pobreza, y entre otras barreras la desigualdad en la distribución de los seguros de salud y el desconocimiento de los trabajadores de salud acerca de las contraindicaciones de la vacuna (149).

De los resultados alcanzados en la investigación es evidente que todos los niños quedaron seroprotegidos; lo que pone de manifiesto la calidad de la vacuna Heberbiovac-HB, evidenciado a través de las estrategias llevadas a cabo en la ejecución de la investigación. De igual forma se incrementó la categoría de hiperrespondedores. Estos resultados ponen en dudas la categorización de seroprotección por la detección de títulos anti-HBs en sangre, de manera aislada, y si pone de manifiesto la utilidad del estudio funcional frente al refuerzo vacunal que tuvieron los niños, recuérdese que el tiempo de incubación de la hepatitis B es de meses y la determinación de títulos anti-HBs posrefuerzo se realizó a los 15 y

30 días. Así queda justificada una respuesta inmune normal en ellos a partir de una memoria inmunológica típica de respuesta secundaria (Ver figura 4).

De este procedimiento se obtiene un resultado colectivo de inmunidad poblacional que es esencial en la profilaxis de las enfermedades transmisibles, incluso en aquellos individuos que hayan quedado sin proteger, por no haber sido inmunizado o por ser no respondedores o hiporrespondedores ante el estímulo inmunogénico, en ellos, la prevención se alcanza al interrumpir la cadena de transmisión <sup>(118)</sup>.

Un grupo de investigadores cubanos en el año 2001 evaluaron en todo el país, la seguridad de la vacuna cubana recombinante Heberbiovac- HB (antihepatitis B), su inmunogenicidad y eficacia en las condiciones habituales de las prácticas de inmunización establecidas en Cuba, donde reportan que los vacunados se mantienen protegidos 5 años después de la última dosis. La media geométrica de los títulos de anticuerpos (MGT) fue de 193,39 UI/L, cifra casi 20 veces por encima del nivel mínimo protector (10 UI/L) <sup>(11)</sup>.

Coincidiendo con este estudio Zhang y otros, en el año 2006, en niños que recibieron el esquema de vacunación antihepatitis B en la infancia, estudiaron dos grupos de individuos, los resultados de HBsAg fueron negativos para ambos grupos, después de aplicado un refuerzo vacunal, en aquellos niños que con el tiempo descendieron los anti-HBs se les aplicó refuerzo de una dosis, la MGT incrementó 15 veces <sup>(135)</sup>.

Por otra parte, Investigadores de la India en una evaluación de la reactividad e inmunogenicidad en una vacuna recombinante contra la hepatitis B, utilizaron voluntarios adultos menores de 40 años, que habían recibido las tres dosis de la vacuna 20 µg. IM (0 -1 y 6 meses) y fueron evaluados para HBs y HBc. A los que resultaron no respondedores con títulos de anti-HBs <10UI/L pasado 6 meses de la tercera dosis se les aplicó un refuerzo de 20 µg y se evaluaron los títulos de anti-HBs pasado 30 días, quedando protegidos (15/15) con MGT de 100.5 UI/L (150).

Otro estudio en Italia; fue realizado para evaluar dos tipos de vacunas, una a partir de derivados del plasma y otra recombinante de ADN, en niños de diferentes edades y con diferentes esquemas aplicados. Se encontró una sólida memoria inmunológica de respuesta secundaria sin que ninguno de ellos evidenciaron signos de la enfermedad ni fueron portadores (151).

Quedó demostrado el impacto positivo de las estrategias intervencionales por los resultados alcanzados mediante la protección de todos los individuos que formaron parte del estudio. Estos hallazgos coinciden con estudios de autores cubanos realizados en otros continentes (América, Asia y África); que consideraran que la vacuna cubana antihepatitis B, presenta latencia muy corta e intensidad superior a otras vacunas de origen plasmático y recombinante; así como gran durabilidad; también ha sido comprobada la efectividad mediante la

aplicación de refuerzo en los individuos que presentan baja respuesta hacia otras vacunas antihepatitis B <sup>(152)</sup> .

Finalmente los resultados obtenidos en esta investigación pueden constituir una herramienta de trabajo para el Ministerio de Salud Pública en Cuba, ya que la misma les permite un mayor dominio de los aspectos a tener en cuenta para el control y la prevención de la hepatitis B, la vacuna Heberbiovac-HB pasado los 10 años ha demostrado tener una alta calidad, evidenciado por la durabilidad de la respuesta inmune posvacunación y la ausencia de marcadores de infección del VHB, comprobado mediante la obtención de HBsAg - en el 100% de los niños que formaron parte de este estudio.

## II. 7 CONCLUSIONES PARCIALES

- Se comprobó a los 10 años de aplicada la vacuna Heberbiovac-HB que los niveles de anti-HBs descendieron; según lo esperado para la vida media de los Ac en los tres semiperiodos transcurridos.
- La seroprotección para la hepatitis B a los 10 años de aplicada la vacuna Heberbiovac-HB fue superior en el género femenino.
- La respuesta inmune contra el virus de la hepatitis B y el color de la piel no resultó estadísticamente significativa su asociación a los 10 años de vacunados con la vacuna Heberbiovac-HB.
- Existió predominio de peso normal en los niños vacunados con Heberbiovac-HB pasado los 10 años, por lo que la malnutrición por exceso y por defecto resultó insuficiente como medida de asociación.
- Las Hipersensibilidades Tipo I y tratamientos con drogas inmunosupresoras, evidenciaron asociación para la baja respuesta inmune a los 10 años de aplicada la vacuna antihepatitis B.
- Después de aplicado el refuerzo vacunal en los individuos no seroprotegidos la memoria inmunológica de respuesta secundaria fue excelente a los 10 años de aplicada la vacuna Heberbiovac-HB

## *CAPÍTULO III*

# *ASOCIACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE POSVACUNACIÓN PARA LAS VACUNAS ANTIHEPATITIS B Y BCG*



## **CAPÍTULO III. ASOCIACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE POSVACUNACIÓN PARA LAS VACUNAS ANTIHEPATITIS B Y BCG**

### **III. 1 INFORMACIÓN PRELIMINAR**

En 1986 la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los EE.UU licenció la primera vacuna de AgsHB obtenida por vía recombinante clonada y expresada en levadura <sup>(153)</sup>, este fue el primer producto ADN recombinante autorizado para ser utilizado en humanos.

En 1908 los doctores Albert Calmette, médico y Alphonse Guerin, veterinario, ambos franceses, informaron al mundo de las ciencias que una clase de bacilo tuberculoso bovino virulento que se había desarrollado en un medio de bilis y papas, se iba haciendo cada vez menos virulento a medida que pasaba de un tubo de ensayo a otro. Este descubrimiento sería el inicio de una serie de laboriosas investigaciones que llevaron a la preparación de la vacuna antituberculosa BCG, que comenzó a aplicarse en el mes de julio de 1921, en París, por el profesor B. W. Halley. En Cuba, siete años después, el doctor Alberto Recio comenzaba la preparación de la vacuna Calmette-Guerin, para iniciar su aplicación poco más tarde en el país.

La vacuna con el Bacilo Calmette-Guérin, contra la tuberculosis, se introdujo en el año 1927, utilizada en muchos países del mundo con efectividad para el control de la enfermedad <sup>(154)</sup>.

Cuba posee una prevalencia de portadores crónicos del VHB baja con variaciones regionales (0.5 %) Ministerio de Salud Pública en Cuba. Dirección

Nacional de Epidemiología. La hepatitis B en Cuba [Informe anual] La Habana. 2006 <sup>(155)</sup>, y desde hace 15 años inmuniza a todos los recién nacidos con la vacuna antihepatitis B, obtenida por la tecnología del ADN recombinante producida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (Heberbiovac - HB) que ha demostrado ser segura e inmunogénica <sup>(116)</sup>.

Entre los aspectos que se toman en cuenta para evaluar la eficacia de la vacuna está la durabilidad de la respuesta inmune posvacunación para la hepatitis B; se evalúa mediante la persistencia de anti-HBs; así como la presencia o ausencia de marcadores de infección del VHB <sup>(12)</sup>.

Para la vacunación del BCG la respuesta inmunológica posvacunación de expresión humoral se evalúa a través de la huella del BCG en la región deltoidea izquierda; además la presencia o ausencia de marcadores de la infección para la tuberculosis.

En literaturas revisadas, se reporta, que la inmunización de los niños extremadamente prematuros con muy bajo peso al nacimiento, es un enorme desafío para los pediatras; porque hay deficientes conocimientos sobre la eficacia de la respuesta inmune y las reacciones indeseables <sup>(156-158)</sup>.

## **III. 2 OBJETIVOS Y TAREAS**

### **OBJETIVO**

- Identificar la existencia de posible asociación entre las respuestas posvacunal antihepatitis B y BCG.

### **TAREAS**

1. Determinar la influencia del peso al nacer para la respuesta inmune del BCG y Heberbiovac-HB, pasado los 10 años de aplicadas ambas vacunas en la infancia.
2. Identificar posible asociación de la respuesta inmune específica de no seroprotegidos para la hepatitis B y la respuesta inmune para el BCG, con la evaluación nutricional a 10 años de aplicadas ambas vacunas.

### **III. 3 MATERIAL Y MÉTODO**

#### **TIPO DE ESTUDIO**

1.8. Se corresponde con el capítulo II

#### **UNIVERSO Y MUESTRA**

Se corresponde con el capítulo II

#### **METÓDICA**

Para la huella del BCG se obtuvo el dato mediante la observación de presencia o no de la huella en la región deltoidea izquierda de los individuos encuestados, previo consentimiento informado, resultados que se asociaron a la respuesta inmunológica contra la vacuna de la hepatitis B. para darle salida al objetivo 1 (Anexo 1) Capítulo III

En el objetivo 2 las variables utilizadas fueron: Peso al nacer, obteniéndose el dato a través de la tarjeta de atención prenatal; se consideró bajo peso < 2 500 gramos y peso normal los niños que sobrepasara esta medida de pesaje. (Anexo 1) Capítulo III.

Para la valoración nutricional se utilizó la tabla de valores cubanos de peso y talla para la edad, (año 1983)<sup>(126)</sup>, datos obtenidos mediante la medición de peso y talla en los centros donde fueron pesquisados los educandos, variables que se asociaron a la respuesta inmune obtenida para hepatitis B, que dio salida al objetivo 3 (Anexo 1) Capítulo III

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES <sup>(128, 129)</sup>

VARIABLES	TIPO	CLASIFICACION	DEFINICION	ESTADIGRAFO
Huella del BCG	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia Ausencia	Observación de la huella en la región deltoidea izquierda	Porcentaje

**\*Nota Explicativa:** El resto de las variables se corresponden con el capítulo II

**DINÁMICA DE TRABAJO:** (Anexo General 1 y 2)

### DISEÑO METODOLÓGICO

Se corresponde con el capítulo II. Además para el BCG en los niños que mediante observación de la región deltoidea izquierda presentaron o no la huella vacunal para esta vacuna.

**ELABORACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se corresponden con el Capítulo II

### III. 4 RESULTADOS

**Tabla 1. Protección para el BCG y estado inmune contra la hepatitis B. en niños de 10 años. Consolación del Sur. 2004**

Estado inmune	Huella del BCG					
	Presente		Ausente		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
No seroprotegidos	129	25,9	108	21,7	237	47,6
Seroprotegidos	241	48.4	20	4,0	261	52.4
<b>Subtotal</b>	<b>370</b>	<b>74.3</b>	<b>128</b>	<b>25.7</b>	<b>498</b>	<b>100.0</b>
<b>De ellos:</b>						
Hiperrespondedores	44	8,8	3	0,6	47	9,4

En la (tabla 1) se muestran los resultados obtenidos en la inmuno respuesta de los niños a los 10 años de vacunados contra la tuberculosis y contra la hepatitis B, se evidenció que 370 escolares (74,3%) presentaban nódulo vacunal del BCG, de ellos 241 estaban seroprotegidos o eran hiperrespondedores, para un 65.1% y el 25.9 % restante estaban en los no seroprotegidos, mientras en ausencia del nódulo vacunal del BCG, de 128 (25,7%) solamente 20 niños, es decir, el 4.0% pertenecían a las categorías de seroprotección e hiperrespuestas, estando el 21.7 % en los no seroprotegidos. Las diferencias resultaban altamente significativas ( $X^2 = 93.46$ ; gdl = 1;  $p = 4.1 \times 10^{-22}$ ) a favor de incremento de la seroprotección entre los niños que tenían el nódulo del BCG. Dicho de otra manera, cuando no se encontraba el nódulo había un mayor número de niños no seroprotegidos contra la hepatitis B.

**Tabla 2. Respuesta inmune para el BCG y Peso al nacer en niños de 10 años. Consolación del Sur. Año 2004**

Peso al nacer	Huella del BCG					
	Ausente		Presente		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Bajo Peso	45	9,0	45	9,0	90	18,0
Normo Peso	91	18.3	317	63.7	408	82,0
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>27.3</b>	<b>362</b>	<b>72.7</b>	<b>498</b>	<b>100,0</b>

OR = 0.29; IC 95 % OR = 0.17 – 0.47;  $X^2 = 28.49$ ; gdl =1; p = 0.0000001

Al analizar la distribución entre el peso al nacer y la presencia o no de la huella del BCG, la (tabla 2) muestra los resultados donde, el factor de peso normal al nacer era un protector (OR = 0.29; IC 95 % = 0.17 – 0.47;  $X^2 = 28.49$ ; gdl =1; p = 0.0000001)

**Tabla 3. niños de 10 años No seroprottegidos, según peso al nacer y huella del BCG**

Peso al nacer	Huella del BCG					
	Ausente		Presente		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Bajo Peso	35	14,8	40	16,9	75	31,6
Peso Normal	73	30,8	89	37,6	162	68,4
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>45,6</b>	<b>129</b>	<b>54,4</b>	<b>237</b>	<b>100,0</b>

Observamos en la (tabla 3), la relación entre el peso al nacer y la huella del BCG en los niños no seroprottegidos contra la hepatitis B, a los 10 años de aplicada ambas vacunas, se aprecia que habían 129 niños con la huella, vacunados con BCG (54.4 %), este porcentaje no difería del esperado por hipótesis nula (50 %)

( $X^2 = 1.86$ ; gdl = 1;  $p = 0.17$ ), y además no se encontró asociación entre las dos variables examinadas ( $X^2 = 0.05$ ; gdl = 1;  $p = 0.82$ ).

**Tabla 4. Peso al nacer y respuesta inmune contra la Hepatitis B en niños de 10 años. Consolación del Sur. 2004**

Respuesta Inmune	PESO AL NACER					
	Bajo Peso		Peso Normal		Total	
	No	%	No	%	No.	%
No Seroprotegidos	75	15,1	162	32,5	237	47,6
Protegidos	15	3,1	246	49,3	261	52,4
Subtotal	90	18,1	408	81,6	498	100,0
<b>De ellos:</b>						
Hiperrespondedores	1	0,2	46	9,2	47	9,4

Con relación al peso al nacer, la seroprotección entre los niños que fueron bajo peso había un mayor porcentaje de no seroprotegidos ( $75/90 = 83.3\%$ ); mientras entre los que tuvieron peso normal, el mayor porcentaje era de protegidos ( $246/408 = 60,2\%$  y los hiperrespondedores aumentaban también ( $46/408 = 11.3\%$ ). Estas diferencias propiciaron muy alta significación estadística ( $X^2 = 56.27$ ; gdl = 1;  $p = 6.3 \times 10^{-14}$ ). (Ver tabla 4).

**Tabla 5. Estado nutricional y huella del BCG en niños no seroprotegidos para la hepatitis B. Consolación del Sur. 2004**

Evaluación Nutricional	Huella del BCG				Total	
	Ausente		Presente		No	%
	No	%	No	%		
Desnutrido	1	0,4	2	0,8	3	1,3
Delgado	1	0,4	2	0,8	3	1,3
Peso Normal	97	40,9	117	49,4	214	90,3
Sobre Peso	2	0,8	5	2,1	7	3,0
Obeso	7	3,0	3	1,3	10	4,2
<b>Total</b>	108	45,6	129	54,4	237	100

Los resultados en niños no seroprotegidos según estado nutricional y huella de vacunal del BCG, aparecen en la (tabla 5). Se pesquisaron pocos niños desnutridos y delgados, tanto entre los que tenían la huella del BCG, como entre los que no la tenían. Para poder realizar la comparación estadística se agruparon los desnutridos y delgados por una parte, y los sobre pesos y obesos por otra. No se encontró asociación entre las variables estado nutricional y huella del BCG en los 237 niños no seroprotegidos contra la hepatitis B. ( $\chi^2_{\gamma} = 0.75$ ; gdl=2;).

### III. 5 DISCUSIÓN

Resultó interesante la existencia de una asociación entre la respuesta inmune frente a las dos primeras vacunas a las cuales se enfrentan los niños desde su nacimiento, BCG, evidenciada por la presencia de la huella vacunal y la antihepatitis B, que se mide a través de la concentración de anticuerpos. Estos resultados a 10 años de aplicadas ambas vacunas, nos permiten generalizar sobre uniformidad de respuesta frente a dos inmunógenos bioquímicamente diferentes y número de dosis que también difieren. Este tipo de estudio fue iniciado desde hace algunos años por González Griego y Col <sup>(159-161)</sup>.

En Río de Janeiro en el año 2005; un grupo de investigadores reportan en su estudio, que la respuesta inmune celular y humoral aumenta en vacunas que utilizan proteínas recombinantes para BCG y HBsAg <sup>(162)</sup>.

En otra investigación realizada en el Departamento de Higiene y Microbiología de la Universidad de Palermo, Italia, se analizaron 88 niños adoptados internacionalmente de diferentes países; a los cuales se les aplicó una evaluación del estatus de inmunización, donde, para el BCG detectaron que de ellos el 67.1 % tenían huella de la vacuna. A los que no tenían huella del BCG, se les realizó la prueba de Mantoux y el 30.4 % fueron tuberculina positivos con diagnóstico de tener infección de tuberculosis latente <sup>(163,164)</sup>.

Contrariamente, en Cuba, a pesar de los resultados obtenidos en la investigación de niños que no se les observó la huella del BCG, el Programa para la Prevención de la Tuberculosis que se lleva a cabo para el control de la enfermedad, nos permite plantear que de los niños que formaron parte del estudio, ninguno padecía

de tuberculosis; aunque los resultados nos alerta a sugerir un estudio longitudinal e individualizado en los que no se les observó la huella vacunal, para intervenir oportunamente en consecuencia con los hallazgos que se obtengan en ellos y otras poblaciones.

Para el bajo peso al nacer y la presencia de la huella del BCG, se evidenció en la muestra estudiada que el normo peso tuvo un comportamiento protector.

En un estudio de inmunización a niños pretérminos y bajo peso al nacer para la vacunación con BCG recomiendan, mantener la vacunación con el mismo programa activo de inmunización que en los recién nacidos a términos y con peso al nacer normal; así como las gestantes pretérminos que aportan bajo peso al nacimiento no debe considerarse factor de riesgo si clínicamente están estables **(164)** .

Otros autores consideran que la inmunización en prematuros y bajo peso, ocasionalmente son encontrados niños incompletamente inmunizados o atrasados en sus inmunizaciones **(165, 156-158)** .

En los niños que la respuesta inmune contra la hepatitis B, resultó de no seroprotección pasados 10 años de aplicado el esquema de 0-1-6 meses, en relación con la presencia de la huella del BCG y peso al nacer para esta investigación, el comportamiento de las variables fue de no asociación, lo que coincide con los planteamientos de autores que consideran que el bajo peso al nacer no constituye un factor de riesgo para la aplicación de la vacuna del BCG, cuando se diagnostique que el recién nacido se encuentre clínicamente estable **(156)** .

En Cuba es de estricto cumplimiento para los niños que no hayan alcanzado el peso normal al nacer la vacunación del BCG y antihepatitis B en los servicios hospitalarios donde se produce el parto, para ello es necesario la autorización pediátrica mediante valoración clínica, de no existir contraindicación para la aplicación de estas vacunas orientadas en el Programa Nacional de Inmunización **(116)**, aspecto este que fue cumplido en los niños encuestados para esta investigación.

Para la vacuna antihepatitis B, algunos autores sugieren que en los recién nacidos bajo peso deben administrarse cuatro dosis o aplicar dosis de refuerzos; además se recomienda monitorear la respuesta inmune hasta los 9 meses **(167,166)**. Contrariamente a lo planteado para la vacuna del BCG.

### III. 6 CONCLUSIONES PARCIALES

- Se comprobó asociación de respuesta inmune para las vacunas BCG y antihepatitis B a 10 años de aplicado el esquema para ambas en la infancia.
- El bajo peso al nacer para la respuesta inmune del BCG pasados los 10 años de vacunados los niños no evidenció asociación; no obstante la no seroprotección para la hepatitis B y el bajo peso al nacer tuvo una alta significativa estadística a los 10 años de aplicado el esquema para la vacuna Heberbiovac-HB.
- La malnutrición estuvo poco representada en los individuos estudiados, la respuesta inmune para el BCG no mostró desviaciones; sin embargo para la vacuna Heberbiovac-HB se obtuvieron valores bajos de anti-HBs en aquellos niños malnutridos por defecto o por exceso.

## *CAPÍTULO IV*

### *TRANSMISIÓN VERTICAL Y RESPUESTA INMUNE POSVACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B*



## **CAPÍTULO IV. TRANSMISIÓN VERTICAL Y RESPUESTA INMUNE POSVACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B**

### **IV. 1 INFORMACIÓN PRELIMINAR**

El mayor riesgo para los niños hijos de madres portadoras del VHB, está relacionado con el no completamiento del esquema de vacunación más que el fallo de la vacuna. Además los estudios serológicos no solamente son útiles como diagnóstico sino que se actúa con la aplicación del refuerzo vacunal en los niños que lo necesiten. El cumplimiento y seguimiento del programa para hijos de madres positivas para el HBsAg; tanto en la vacunación como en la evaluación serológica debe ser agresivo por parte de las autoridades sanitarias <sup>(168)</sup>.

La posibilidad de desarrollar las formas crónicas de la enfermedad es muy alta (60 -70%) sí la infección se produce en edades tempranas de la vida, lo que a su vez incrementa la mortalidad <sup>(169)</sup>.

El comportamiento de la respuesta inmune en niños portadores del VHB, y la asociación con atopías (asma bronquial, rinitis y eczemas) entre otras. Evidenciaron una alta significación estadística para la no respuesta cuando los niños padecen de este tipo de afección, por lo que el seguimiento especial en las afecciones alérgicas, debe ser de vigilancia estricta cuando se produce la reactivación viral <sup>(170)</sup>.

El control establecido en Cuba para el seguimiento de las madres portadoras

de hepatitis B y sus hijos ha constituido un reto para las autoridades sanitarias a cada instancia de los niveles Primario y Secundario de Salud <sup>(171)</sup>.

Los niños que se infectan por la vía perinatal tienen un 90 % de riesgo para la infección crónica del hígado en la edad adulta. Además si estos recién nacidos no se infectaran en el periodo perinatal mantienen un alto riesgo de adquirir la infección crónica a través de la transmisión horizontal durante los primeros 5 años de vida <sup>(172)</sup>.

La temprana protección por medio de la inmunización activa es reconocida como medida efectiva para prevenir el estado de portador del VHB <sup>(172)</sup>.

## **IV. 2 OBJETIVOS Y TAREAS**

### **OBJETIVO**

- Determinar la respuesta inmune específica posvacunal antihepatitis B y su relación con la transmisión vertical.

### **TAREAS**

1. Diagnosticar marcadores de infección del VHB en hijos de madres HBsAg negativo pasados 10 años de aplicado el esquema 0 -1- 6 meses de la vacuna Heberbiovac-HB..
2. Evaluar la respuesta inmune en niños vacunados con el esquema para hijos de madres HBsAg positivo pasado los 10 años de aplicado.
3. Aplicar refuerzo vacunal en los individuos no seroprotegidos y realizar estudio serológico de anti - HBs. pasado los 15 días de aplicado.
4. Verificar la realización de HBsAg en hijos de madres notificadas como portadoras del VHB, nacidos en el año 1994 en el municipio Consolación del Sur.

### **IV. 3 MATERIAL Y MÉTODO**

#### **TIPO DE ESTUDIO**

Se corresponde con el capítulo II

#### **UNIVERSO Y MUESTRA**

Se corresponde con los capítulos II y III (498 niños de 10 años 50 % del Universo) hijos de madres con HBsAg negativo. Además el total madres notificadas como portadoras del VHB y sus hijos, 12 respectivamente, cuyos nacimientos ocurrieron durante el año 1994 en el municipio Consolación del Sur.

#### **METÓDICA**

Fueron incluidos, 498 hijos de madres negativas para el HBsAg nacidos en el año 1994. Se les realizó determinación de HBsAg, dándole salida al objetivo 1 (Anexo 1) Capítulo IV. A las parejas madre notificadas como portadoras de hepatitis B y sus hijos (24), se le realizó la determinación de HBsAg con valoración de resultados cualitativos y la determinación de títulos de anti-HBs por método cuantitativo, Objetivo 2 (Anexo 1) Capítulo IV.

En aquellos individuos que las concentraciones de anti-HBs, resultaron menor a 10 UI/L se les administró un refuerzo vacunal, en el caso de las madres reportadas como positivas de HBsAg se obtuvo el dato a través de las tarjetas de control prenatal y Centro Municipal de Higiene y Epidemiología; además se obtuvieron datos de su evolución clínica y epidemiológica. Los hijos y madres positivas para el HBsAg, se les dio salida del estudio; no así aquellos que nacidos de madres reportadas como positivas durante el embarazo y fueron negativos ambos se cumplimentaron las orientaciones del Programa Nacional de Inmunización.

Después de la obtención de los resultados se aplicó un refuerzo vacunal con Heberbiovac- HB (10 µg), dosis pediátrica en los niños que los valores de títulos de anti-HBs, estuvieron menores a 10 UI/L y (20 µg) dosis de adulto en las madres reportadas como positivas del VHB, que en el estudio resultaron negativas para el HBsAg y que de igual forma obtuvieron valores de títulos de anti-HBs menor a 10 UI/L, pasado los 15 días se les realizó extracción sanguínea con el mismo procedimiento, acciones que dieron salida al objetivo 3 ( Anexo 1) Capítulo IV.

Para conocer la sistematicidad en el control del Programa de Transmisión Vertical, se procedió a la revisión en los archivos del Centro Municipal de Higiene y Epidemiología en el Municipio Consolación del Sur, que dio salida al objetivo 4 (Anexo 1) informando los resultados mediante los registros de tomas de muestras sanguíneas practicadas a los hijos de madres notificadas como portadoras del VHB, a los 7 y 18 meses de edad <sup>(11)</sup>.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Madres reportadas como positivas de Hepatitis B y sus hijos nacidos en el año 1994, con cualquier esquema de la vacuna Heberbiovac- HB aplicado.

#### **CRITERIOS DE SALIDA**

- Madres e hijos que resultaron positivos para el HBsAg.
- Los niños y madres que desearon abandonar el estudio.

**OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:** Se corresponden con el capítulo II

**DINÁMICA DE TRABAJO:** (Anexo General 1 y 2)

### **DISEÑO METODOLÓGICO**

Para registrar los niveles de anti-HBs el método utilizado se corresponde con los capítulos II y III, en los 498 niños e hijos de madres con HBsAg negativo; además los hijos de madres notificadas como positivas de hepatitis B nacidos en el año 1994 (Registrados en el CMHE) vacunados con Heberbiovac - HB ( antihepatitis B) esquema de 0,1,2,12 meses. Para el HBsAg la medición de los resultados fue por técnica cualitativa: positivo o negativo y en los pesquisados que resultaron positivos se repitió la evaluación serológica con la finalidad de obtener mayor certeza diagnóstica, en los niños que resultaron con niveles de anti-HBs < 10 UI/L se les aplicó un refuerzo vacunal de 10 µg de la vacuna Heberbiovac-HB (dosis pediátrica) por vía IM. En las madres registradas como positivas para el HBsAg que en el estudio se comprobó HBsAg negativo y evaluadas clínicamente como negativas, vacunadas con Heberbiovac-HB, en el año 2003 ( Estrategia de vacunación en la provincia de Pinar del Río) y que en el estudio se cuantificaron concentraciones de anti-HBs < 10 UI/L se les administró refuerzo vacunal 20 µg de la vacuna Heberbiovac- HB (dosis de adulto) por vía IM. La evaluación serológica se efectuó pasados los 15 días de administrado el refuerzo vacunal en ambos grupos poblacionales.

### **ELABORACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se corresponde con el capítulo II y III

#### IV. 4 RESULTADOS

**Tabla 1. Resultados de HBsAg en los pesquisados.  
Consolación del Sur. Año 2004**

Encuestados	HBsAg				Total	
	Positivo No.	%	Negativo No.	%	No.	%
Niños y niñas de 10 años HBsAg-	0	-	498	100	498	100
Hijos e hijas de madres notificadas como portadoras de HBsAg+	1	8.4	11	91.6	12	100
Madres notificadas como portadoras de HBsAg+	3	25.0	9	75.0	12	100

Los resultados que se observan en la (tabla 1), se corresponden con la pesquisa realizada para la cuantificación de HBsAg. En los niños de 10 años, 498 hijos de madres negativas para el HBsAg el 100% fueron HBsAg negativo y del total de niños estudiados N=510 sólo el 0,58% resultó HBsAg positivo y además representó el 8,4% de los hijos de madres notificadas como portadoras del VHB (N=12). Esta niña contaminada por transmisión vertical se mantiene con hepatitis B crónica, atendida por el Grupo de Gastroenterología en la Unidad Pediátrica Provincial, la madre aportó otro niño con HBsAg positivo notificado en el CMHE, el cual no formó parte de este estudio, atendido de igual forma por el grupo de Gastroenterología Pediátrica y son los únicos niños diagnosticados con HBsAg positivo en el municipio de Consolación del Sur.

Las madres reportadas como portadoras del VHB representaron el 2,35 % del total de encuestados N=522. De ellas (N=12) sólo 3 para un 25% fueron HBsAg positivo. La vía de transmisión en las madres; según datos obtenidos en las encuestas aplicadas fue postransfusional en dos de ellas y una por punción con agujas contaminadas, esta última resultó ser positiva para el HBsAg en el estudio y no seguida por la consulta de Gastroenterología por estar considerada como negativa; las dos que fueron contaminadas por transfusiones sanguíneas están clasificadas como asintomáticas por el Grupo Provincial de Gastroenterología.

**Tabla 2. Respuesta inmune en hijos de madres notificadas como portadoras del VHB antes y después del refuerzo vacunal. Consolación del Sur. Año 2004**

ESTADO INMUNE	ANTES		DESPUÉS	
	No.	%	No.	%
No seroprotegidos	3	27.2	0	0
Protegidos	8	72.8	11	100.0
<b>Subtotal</b>	11	100.0	11	100.0
<b>De ellos:</b>				
Hiperrespuesta	5	45.4	8	72.7

$$X^2_{MN}(A/D) = 3.50; \text{gdl} = 1; p = 0.06; X^2_{MN}(B/C) = 6.13; \text{gdl} = 1; p = 0.0133)$$

De los 12 hijos de madres reportadas como portadoras se comprobó que 11 de ellos para un 91,6% resultaron negativos para el HBsAg. Estos niños habían recibido el esquema de vacunación de 0-1-2-12 meses orientado en el PNI en Cuba y en la fase diagnóstica del estudio el 27,2% fueron evaluados como no seroprotegidos, el 72,8% protegidos, y de estos últimos el 45.4 % clasificados como hiperrespondedores. Después del refuerzo vacunal, el 100% quedó en la

categoría de protegidos y de ellos un 72,7% pasó a la clasificación hiperrespondedores. Las diferencias resultaban significativas ( $X^2_{MN} (B/C) = 6.13$ ; gdl = 1;  $p = 0.0133$ ). (ver tabla 2).

**Tabla 3. Respuesta inmune en madres notificadas como portadoras del VHB antes y después del refuerzo vacunal. Consolación del Sur. Año 2004**

Respuesta Inmune	ANTES		DESPUÉS	
	No.	%	No.	%
No seroprotectidos	4	40.0	0	0
Protegidos	6	60.0	10	100.0
<b>Subtotal</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>100.0</b>
De ellos				
Hiperrespuesta	3	30.0	5	50.0

$$X^2_{MN}(A/D) = 1.79; \text{ gdl} = 1; p = 0.18; X^2_{MN} (B/C) = 4.17; \text{ gdl} = 1; p = 0.04$$

Observamos en la (tabla 3) que del total de madres reportadas como portadoras de hepatitis B, en el año 1994 y negativas para el HBsAg, (9/12), en el año 2003 se orientó por el Ministerio de Salud Pública en Cuba la vacunación estratificada de la vacuna Heberbiovac-HB a la población menor de 60 años en la provincia de Pinar del Río y fueron vacunadas estas madres con esquema de 0,1,6 meses, ellas tenían un año de vacunadas en el momento de la pesquisa (Año 2004), a las que resultaron anti- HBs <10 UI/L se les aplicó refuerzo vacunal 20 microgramos (dosis de adulto). De ellas en la fase diagnóstica el 40% no estaban seroprotectidas, el 60% si lo estaban con un 30% de hiperrespondedoras. Después de aplicado el refuerzo vacunal, pasado los 15 días, las concentraciones anti-HBs fueron de seroprotección en un 100% y el 50 % de hiperrespuestas, a

pesar de que en algunas de ellas no tenían el esquema de vacunación completo.

Estas diferencias resultaban significativas ( $X^2_{MN} (B/C) = 4.17$ ; gdl = 1;  $p = 0.04$ ).

**Tabla 4. Pesquisa de HBsAg en hijos de madres notificadas como portadoras de hepatitis B. Consolación el Sur. Año 1994-1995**

Pesquisa	Cumplimiento				Total	
	Si		No		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
7 Meses	12	100	-	-	12	100
18 Meses	5	41.6	7	58.4	12	100

**Fuente: Centro Municipal de Higiene y Epidemiología**

El Programa de Transmisión Vertical instituido en Cuba desde el año 1992, realiza anualmente controles para verificar la realización de HBsAg en hijos de madres portadoras del VHB. Esta investigación aportó los datos que muestra la (tabla 4). Resultados que están relacionados con la toma de muestras sanguíneas en los hijos de madres notificadas como portadoras del VHB, que son enviadas al Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), en dos momentos, 7 meses a partir de su nacimiento y 18 meses. En el estudio los hijos de madres notificadas como portadoras del VHB, nacidos en el año 1994 en el municipio de Consolación del Sur, 12 para el 100%, registrados en el CMHE. De ellos tenían cumplimentada esta evaluación serológica a los 7 meses el 100%; no así a los 18 meses que fue sólo el 41,6%.

## IV. 5 DISCUSIÓN

La inclusión de la vacunación antihepatitis B en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en cualquier país, requiere del control de su ejecución y la evaluación de sus bondades. Uno de los aspectos que resulta de interés cuando se evalúa el impacto del programa es su cobertura, pues ello mide la eficiencia de la red sanitaria implicada en la administración del producto vacunal que incluye en Cuba, unidades hospitalarias y servicios de la Atención Primaria de Salud. Por los resultados obtenidos en este trabajo se demostró que el total de los hijos de madres negativas para el VHB, fueron negativos para el HBsAg pasado los 10 años de aplicado el esquema de 0-1-6 meses vacunados con la vacuna Heberbiovac-HB de producción cubana, y que se incluyó en el Programa Nacional de inmunización (PNI) desde el año 1992. Por lo que, el impacto alcanzado mostró eficiencia y calidad en el desempeño profesional de los trabajadores del Sistema Local de Salud (SILOS) en Consolación del Sur.

El número de madres notificadas como positivas para el HBsAg durante el embarazo fue el 2.35% del total de individuos pesquisados, partiendo de lo informado, y eliminada la posibilidad de problemas técnicos, (coincidiendo con el rango esperado para esa época en nuestro medio). A los 10 años, el 25,0 % de ellas se mantenían como positivas, correspondiéndose estos hallazgos con lo señalado en la literatura <sup>(173,174)</sup>, para la evolución por posible transmisión horizontal en particular postransfusional <sup>(175)</sup>. El virus que infectó a una de las madres mostró un alto poder de transmisión, pues se encontró por parte de los investigadores que otro hijo también es portador del VHB.

La muestra representó el 50% de los nacimientos del año 1994. Si bien se conoce que en ocasiones la concentración del virus está por debajo del rango de sensibilidad del método analítico, resulta importante mantener vigilancia inmunopidemiológica para actuar en correspondencia a los resultados que se obtengan.

Al analizar los resultados obtenidos en los hijos de madres notificadas como portadoras, cuyos nacimientos ocurrieron durante el año 1994, y que fueron negativos para el HBsAg, se evidencia la calidad de la vacuna cubana Heberbiovac- HB, antes de la aplicación del refuerzo un por ciento bajo no estaba protegido y después el 100% resultó seroprotegido con un elevado número de hiperrespondedores. Los resultados, dejan claridad de que la vacuna monovalente Heberbiovac-HB con esquema de 0-1-2-12 meses es suficiente para una adecuada respuesta inmune contra la hepatitis B, comprobado antes y después de administrado el refuerzo vacunal.

Cooper y otros 2002, sugieren que la dosis de la vacuna para la prevención de la hepatitis B cuando se utiliza la vacuna pentavalente puede fallar, además consideran que los esfuerzos para prevenir el virus de la hepatitis B perinatal deben ser programáticos y disponibles mediante pesquisa universal del HBsAg prenatal y la inmuno-profilaxis a los recién nacidos de alto riesgo <sup>(176)</sup>.

Otros autores estudiaron la presencia de genes mutantes en el ADN en niños positivos para el HBsAg donde encontraron que ha sido confirmada y gradualmente ha ido aumentando de 7.8% antes de la vacunación a 23.1 % 15 años más tarde <sup>(177)</sup>.

También resultó interesante el comportamiento de la seroprotección en las madres que fueron notificadas como positivas para el HBsAg y que después del parto en el seguimiento evolutivo resultaron negativas, en la evaluación serológica realizada a ellas, se pudo apreciar calidad de la vacuna antihepatitis B, ya que de ellas cuatro tenían aplicado dos dosis solamente y el resto el esquema de 0-1-6 meses y sólo a un año de vacunadas (Año 2003); no obstante con la administración del refuerzo vacunal en las que resultaron menor a 10 UI/L, se comprobó que la memoria inmunológica de respuesta secundaria fue igual al resto de los individuos estudiados. A estas madres se les debió haber efectuado el anti-HBc con la finalidad de hacer otras verificaciones diagnósticas, sugerencia que hace el grupo de investigadores para próximos estudios.

En correspondencia con la introducción del Programa de Control Perinatal para la hepatitis B en Cuba, (pesquisa), se considero importante hacer una revisión de la incidencia en madres notificadas como portadoras del virus de la hepatitis B en la década estudiada sin que formara parte del estudio, y en los registros del CMHE se obtuvo que en el año 1995 y 1996 decreció este indicador alrededor de un 50% con relación al año 1994, el resto de los años (1997-2004) se mantuvo por debajo del 70 % de decrecimiento y en cuanto a niños portadores de la enfermedad, sólo se reportaron dos en el municipio Consolación del Sur hasta el año 2004 <sup>(155)</sup>.

Algunos estudiosos de la hepatitis B, recomiendan la administración materna de HBIG en el tercer trimestre del embarazo, ya que comprobaron que es efectiva en la prevención fetal intrauterina a la infección del virus de la hepatitis B, en mujeres

embarazadas con HBsAg positivo y que además incrementa la respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B en los niños nacidos de madres portadoras <sup>(178)</sup> .

Mediante esta investigación se pudo comprobar la efectividad y calidad de la vacuna Heberbiovac-HB de producción cubana que ha demostrado una elevada inmunogenicidad y durabilidad; diagnosticada a través de la cuantificación de anti-HBs, pasados 10 años de aplicado el esquema de vacunación de 0-1-6 meses y 0-1-2-12 meses orientado en el Programa Nacional de Inmunización en Cuba desde el año 1992.

#### **IV. 6 CONCLUSIONES PARCIALES**

- Pasados los 10 años de aplicado el esquema de vacunación de 0 -1- 6 meses de la vacuna Heberbiovac-HB, los hijos de madres negativas para el HBsAg no presentaron marcadores de infección del VHB.
- De los hijos de madres notificadas como portadoras del VHB, en el año 1994, sólo una se mantuvo como positiva para el HBsAg y en aquellos que resultaron HBsAg negativo y habían recibido el esquema de 0-1-2-12 meses de la vacuna Heberbiovac-HB; después del refuerzo se comprobó una magnífica memoria inmunológica de respuesta secundaria.
- Las madres notificadas como positivas para el HBsAg en el año 1994, que resultaron HBsAg negativo y anti-HBs < 10 UI/L, con la aplicación del refuerzo vacunal la memoria inmunológica de respuesta secundaria fue excelente a sólo un año de vacunadas.
- La sistematicidad en la realización de HBsAg para los hijos de madres registradas como portadoras del VHB se cumplimentó de forma irregular por las autoridades sanitarias del territorio de Consolación del Sur.

## *Discusión General*

## **DISCUSIÓN GENERAL**

La investigación se realizó con la finalidad de evaluar una cohorte individual pasado los 10 años de inmunizados con la vacuna cubana Heberbiovac-HB, la cual constituyó la mayor estimación de durabilidad para esta vacuna hasta el momento, con el empleo de un esquema único de (0-1-6 meses) y (0-1-2- 12- meses), donde se pudo estimar su inmunogenicidad y seguridad.

Teniendo en cuenta el carácter longitudinal, el tiempo transcurrido desde la culminación del esquema hasta su evaluación actual; así como las dificultades para la realización de este tipo de investigación, se consideró que la misma tuvo una buena cobertura; además se puso de manifiesto la intersectorialidad con una adecuada participación comunitaria y social que hizo posible el logro de los objetivos trazados.

La ausencia de HBsAg en las muestras serológicas analizadas puso de manifiesto la inexistencia de la infección por el VHB durante los 10 años que mediaron entre la vacunación y la evaluación del grupo, por lo tanto la eficacia de la vacuna pudo estimarse en un 100%.

De igual manera, tomando en consideración el tiempo de vida media y el pronóstico de durabilidad de las cifras protectoras de anti-HBs, se pudo comprobar que los vacunados estaban protegidos al menos hasta el tiempo transcurrido (10 años); no obstante ante la administración del refuerzo vacunal en ausencia de niveles protectores de anticuerpos se obtuvo una magnífica expresión de memoria inmunológica de respuesta secundaria, la cual, a juicio de los autores de este trabajo y revisiones bibliográficas realizadas es la categoría más importante en la dinámica de la respuesta inmune, teniendo en cuenta que el

tiempo de vida media del virus es superior al tiempo transcurrido para este tipo de estudio <sup>(120)</sup> .

Sí bien se conoce que las cifras protectoras de anti- HBs superiores a 10 UI/L se han aceptado tradicionalmente como criterio de protección <sup>(121)</sup> , trabajos más recientes han rebatido lo establecido de que la presencia o ausencia de anticuerpos circulantes después de la vacunación están asociados al criterio de inmunidad ante la infección por el virus de la hepatitis B <sup>(122,126)</sup> .

En cuanto a género los resultados obtenidos, mostraron que la permanencia de títulos de anticuerpos en el género femenino fueron superiores que en el masculino, coincidiendo con iguales resultados en estudios realizados por otros autores para la vacuna Heberbiovac - HB y otras vacunas antihepatitis B <sup>(138 - 140, 142)</sup> .

De particular importancia resultaron los hallazgos de respuesta inmune para la vacuna antihepatitis B y BCG, con una alta significación estadística de asociación entre la no seroprotección para la hepatitis B y ausencia de la huella vacunal para la tuberculosis.

Además, entre otros resultados, el bajo peso al nacer y la respuesta inmune para ambas vacunas (antihepatitis B y BCG) a los 10 años de aplicado el esquema de vacunación en la infancia, demostraron que para la antihepatitis B, esta variable independiente fue un factor de riesgo en dicha respuesta, no así para el BCG que el peso normal al nacer tuvo un efecto protector, aspectos que se corresponden con otros artículos revisados <sup>(165 -167,179)</sup> .

En correspondencia con estudios realizados para las vacunas antihepatitis B y factores de riesgos asociados a la respuesta inmune para esta vacuna, toman una singular relevancia las enfermedades que pueden influenciar en dicha respuesta (127). Para esta investigación resultó que las hipersensibilidades tipo-I y los tratamientos con inmunosupresores fueron los antecedentes patológicos personales que evidenciaron tener asociación en los niños pesquisados, reportados como no seroprotegidos e hiporrespondedores.

También el estudio nos permitió conocer el seguimiento y la sistematicidad del Programa de Transmisión Vertical para la hepatitis B, orientado en Cuba desde el año 1992, para ello se analizaron muestras serológicas pasado los 10 años de aplicado el esquema de vacunación de la vacuna Heberbiovac-HB (0-1-2-12 meses) y (0-1-6 meses), lo cual aportó el conocimiento de una magnífica expresión de memoria inmunológica de respuesta secundaria en los hijos y madres que fueron notificadas en el año 1994 como portadoras del VHB y que resultaron negativas para el HBsAg; además se pudo conocer el trabajo exitoso de las autoridades sanitarias cubanas y los Equipos Básicos de Salud de los diferentes niveles de atención médica, que mediante un enfoque estratégico e intersectorializado condujeron una de las acciones más importantes de salud, que es la de prevenir enfermedades infecciosas, como es el caso de la hepatitis B; enfermedad, que ha causado tantas muertes y discapacidades en el mundo, incluyendo mayoritariamente los de menor edad. En la actualidad en Cuba podemos mostrar el impacto del programa a través de los indicadores que aparecen en este trabajo (11,116,180,181), favorecidos por la introducción de la

vacuna de producción cubana Heberbiovac- HB, que no sólo se aplica a la población cubana; sino, también en otros continentes, donde mediante estudios poblacionales similares a este, llevados a cabo por investigadores cubanos, nos han permitido comprobar su calidad y seguridad **(124,152)** .

## *Conclusiones Generales*

## CONCLUSIONES GENERALES

- Se comprobó una magnífica memoria inmunológica de respuesta secundaria en el total de niños y madres negativas para el HBsAg que tenían concentraciones de anticuerpos menor a 10 UI/L y ninguno de ellos presentó marcadores de infección del VHB.
- Los factores de riesgo que influyeron para la baja respuesta inmune contra la hepatitis B, posvacunal fueron: el género masculino, el bajo peso al nacer, las hipersensibilidades tipo I y el consumo de drogas inmunosupresoras.
- Se comprobó la calidad de las vacunas antihepatitis B y BCG mediante las respuesta inmune posvacunación a 10 años de aplicado el esquema para ambas y asociación estadística significativa de los respondedores, lo cual confirma hallazgos de otros autores para el BCG y otras vacunas del Programa Ampliado de Inmunización co-administradas.
- Los hijos de madres notificadas como portadoras del VHB y que resultaron HBsAg negativo, con esquema aplicado de 0-1-2-12 meses de la vacuna Heberbiovac-HB; posrefuerzo mostraron una magnífica memoria inmunológica al igual que las madres con esquema de 0-1-6 meses; a pesar de que en ellas su aplicación fue irregular y sólo a un año de vacunadas.

## *Recomendaciones*

## RECOMENDACIONES

- El carácter longitudinal de la investigación hacia la búsqueda de la respuesta inmune posvacunación y factores de riesgo asociados; nos permite recomendar continuidad del estudio para esta y otras vacunas, como una forma eficaz de velar por la calidad de vida poblacional, que va desde lo individual hacia lo colectivo, estrategias orientadas por el Ministerio de Salud Pública en Cuba a partir del triunfo de la Revolución.
- Este tipo de estudio deja evidencias por los resultados alcanzados que su realización es factible en contextos geográficos que ponen en práctica la municipalización de la enseñanza, y que además cumplimenta la vinculación docencia, asistencia e investigación, por lo que consideramos recomendable dar continuidad investigativa en los niños que resultaron no tener la huella del BCG.
- Sugerimos, intensificar el cumplimiento en la realización de los HBsAg en hijos de madres portadoras de hepatitis B, a los 18 meses de nacidos, en el contexto donde se desarrolló la investigación y posible generalización al resto de los municipios de la provincia.

## *Referencias Bibliográficas*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Ochoa Azze, Rolando F. Bases metodológicas para la evaluación de anticuerpos en ensayos clínicos de vacunas mediante técnicas inmunoenzimáticas. Finlay Ediciones. Cuba 2004;20-40.
- 2- Ochoa Azze, Rolando F. Inmunoepidemiología y estrategias de vacunación. Finlay Ediciones. Cuba 2006;65-75.
- 3- Alter J, Mast E. The Epidemiology of viral hepatitis in the United States. Gastroenterol Clin North Am 1994;23:437-55.
- 4- Ramírez V, González A. Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna cubana recombinante anti- hepatitis B en poblaciones de América, Europa, Asia y África. Heberbiovac-HB. Caracterización general. En registros de la vacuna cubana anti- hepatitis B. La Habana 1995:43-49.
- 5- Galban E. Ensayo de campo de la vacuna cubana recombinante contra la hepatitis B ( Heberbiovac-HB). Estudio de recién nacidos hijos de madres AgsHB +. Rev Cubana Med Trop 1992;44:149-57.
- 6- Hoofnagle H. Therapy of acute and chronic viral hepatitis. Adv Intern Med 1994;2:241-75.
- 7- Maruyana T, Tino S, Koike K. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 1993;105:1141-51.
- 8- Pan American Health Organization (PAHO). Hepatitis B Epidemiology in America. Washington DC 1996:73-85.

- 9- Stanilas P, Francoise D, Francoise C. Vaccination against hepatitis B virus: An efficient immunotherapy against hepatitis B multiplication. *Med Sci* 1993;688:91-100.
- 10- Anna S. Treatment of chronic hepatitis B. In: American Association for the study of liver disease. Postgraduate course text book. Chicago, Illinois 1994:47-61.
- 11- Muzio V, Cinza Z, Ortega A, Véliz G, Delgado MA, Delgado G et al\*. Estudios poslicenciamiento de la vacuna cubana contra la hepatitis B, Heberbiovac-HB. *Biotechnología Aplicada* April 2000;18(2):103-104.
- 12- Espinal C, Noguera M, Olaya P, Ramírez M, Torres D, González GA 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):76-90.
- 13- Ministerio de Salud Pública. Proyecciones de la Salud Pública de Cuba para el año 2015. Abril del 2006. Disponible en: <http://salud2015.sld.cu/>
- 14- Kane MA, Clement J, Hu D. Hepatitis B. In: Jamison DT, Mosley WH, Measham AR, Bobadilla J (Eds). *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Oxford University Press. New York 1993;321.
- 15- Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: A global perspective. *Vaccine* 1999;17:30.

- 16- Expanded Programme on Immunization (EPI) - World Health Organization Global Immunization Coverage- Hepatitis B Vaccine September 1996.
- 17- Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ et al. Hepatitis B vaccine: Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980;303:833.
- 18 - Koff RS. Cost-effectiveness of combined interferon and ribavirin versus interferon alone. *Clin Liver Dis* 1999;3:82-7.
- 19- Thimerosal in vaccines: A joint statement of the American Academy of Paediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:563.
- 20- Recommendations regarding the use of vaccines that contain thimerosal as a preservative. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:996.
- 21- Availability of hepatitis B vaccine that does not contain thimerosal as a preservative. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:780.
- 22- Young MD, Schneider DL, Zuckerman AJ et al. Adult hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine. *Hepatology* 2001;34:372.
- 23- Rendi-Wagner P, Kundi M, Stemberger H et al. Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines: Comparative evaluation of multicenter travel-clinic based experience. *Vaccine* 2001;19:20-55.

- 24- Blatter M, Joines R, Resinger K et al. An open randomized controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of SmithKline Beecham Biologicals combined hepatitis A/hepatitis B (Twinrix®) vaccine in adults (abstract 1629). In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). American Society for Microbiology Washington, DC 1999;394.
- 25- Abraham B, Parenti D. Antibody production in response to hepatitis B surface antigen in a combination hepatitis A/Hepatitis B vaccine (letter). *J Infect Dis* 2000;182:1005.
- 26- US. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B infection. Recommendation statement 2004. Agency for Healthcare Research and Quality. Rockville.D.  
[www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspshpb.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspshpb.htm) (Accessed 3/8/05)
- 27- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update of recommendations. *Hepatology* 2004;39:857.
- 28- Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *JAMA* 1995;274:1201.
- 29- Stevens CE, Toy PT, Tong MJ et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985;253:1740.

- 30- Beasley RP, Hwang LY, Lee GC et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099.
- 31- Wong VC, Ip HM, Reesink HW et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis- B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1:921.
- 32- Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W et al. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. *JAMA* 1989; 261:32-78.
- 33- Pilot study of a household survey to determine HIV seroprevalence. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40:1.
- 34- Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:18-55.
- 35- Chang MH, Shau WY, Chen CJ et al. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 2000;284:30-40.
- 36- Hollinger FB. Comprehensive control (or elimination) of hepatitis B virus transmission in the United States. *Gut* 1966;38:24.

- 37- Mast EE, Williams IT, Alter MJ, Margolis HS. Hepatitis B vaccination of adolescent and adult, high-risk in the United States. *Vaccine* 1998;27:16.
- 38- Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:196.
- 39- Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: Implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988;8:7-66.
- 40- Lim SG, Lai CL, Dan YY et al. Val-LdC: First evidence of efficacy and safety for a new anti-HBV agent. *Gastroenterology* 2002;122:A-628.
- 41- Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7:4-25.
- 42- Wistrom J, Ahlm C. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose. *Vaccine* 1999;17:21-62.
- 43- Zechowy R, Rubin LG. Effect of the time interval between the first and second doses of hepatitis B vaccine on the antibody titer achieved after the third dose. *Child Hos Q* 1997;9:67.
- 44- Middleman AB, Kozinetz CA, Robertson LM et al. The effect of late doses on the achievement of seroprotection and antibody titer levels with hepatitis B immunization among adolescents. *Pediatrics* 2001;107:10-65.

- 45- Halsey NA, Moulton LH, O'Donovan JC et al. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at yearly intervals. *Pediatrics* 1999;103:12-43.
- 46- Heron LG, Chant KG, Jalaludin BB. A novel hepatitis B vaccination regimen for adolescents: two doses 12 months apart. *Vaccine* 2002;20:34-72.
- 47- Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2002;51:2.
- 48- [www.cdc.gov/nip/publications/VIS/vis-hep-b.pdf](http://www.cdc.gov/nip/publications/VIS/vis-hep-b.pdf) (accessed on 6/1/05)
- 49- Hadler SC, Francis DP, Maynard JE et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;3:15:2-9.
- 50- Poland, GA. Hepatitis B immunization in healthcare workers. Dealing with vaccine nonresponse. *Am J Prev Med* 1998;15:73.
- 51- Propst T, Propst A, Lhotta K et al. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998;32:1041.
- 52- Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:356.

- 53- Liao SS, Li RC, Li H et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: A 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999;17:26-61.
- 54- Lin HH, Wang LY, Hu CT et al. Decline of hepatitis B carrier rate in vaccinated and unvaccinated subjects: Sixteen years after newborn vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 2003;69:471.
- 55- Yuen MF, Lim WL, Chan AO et al. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:941.
- 56- Heijntink RA, Kruining J, van Bergen P, de Rave S, van Hattum J, Schutten M et al. Characterization of a human monoclonal antibody obtained after immunization with plasma vaccine and a booster with recombinant-DNA hepatitis B vaccine. *J Med Virol* 2002;66:304-11.
- 57- Zanetti AR, Mariano A, Romano L et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: An Italian multicentre study. *Lancet* 2005;366:1379.
- 58- Lu CY, Chiang BL, Chi WK et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004;40:1415.
- 59- Wistrom J, Ahlm C, Lundberg S et al. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose. *Vaccine* 1999;17:2162.

- 60- Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR et al. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. *JAMA* 1989; 261:2362.
- 61- West DJ, Watson B, Lichtman J et al. Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:745.
- 62- Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000;355:561.
- 63- Ayoola EA, Johnson AO. Hepatitis B vaccine in pregnancy: Immunogenicity, safety and transfer of antibodies to infants. *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:297.
- 64- Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: Maternal and fetal safety. *Am J Perinatol* 1991;8:227.
- 65- Shaw FE Jr, Graham DJ, Guess HA et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988;127:337.
- 66 - McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB et al. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *Am J Med* 1992; 92:254.
- 67- Niu MT, Davis DM, Ellenberg S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: Emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:771.

- 68- Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:327.
- 69- Hall A, Kane M, Roure C, Meheus A. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine? *Vaccine* 1999;17:24-73.
- 70- Confavreux C, Suissa S, Saddier P et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:319.
- 71- Peces R, de la Torre M, Alcazar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:239.
- 72- Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D et al. Genetic prediction of non-response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989;321:708.
- 73- Lango-Warensjo A, Cardell K, Lindblom B. Haplotypes comprising subtypes of the DQB106 allele direct the antibody response after immunization with hepatitis B surface antigen. *Tissue Antigens* 1998;52:374.
- 74- 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 Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40(RR-13):1.

- 75- He JW, Lu Q, Zhu QR et al. Mutations in the 'a' determinant of hepatitis B surface antigen among Chinese infants receiving active post exposure hepatitis B immunization. *Vaccine* 1998;16:170.
- 76- Zuckerman AJ, Harrison TJ, Oon CJ. Mutations in S region of hepatitis B virus. *Lancet* 1994;343:737.
- 77- Hsu HY, Chang MH, Ni YH et al. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786.
- 78- Okamoto H, Yano K, Nozaki Y et al. Mutations within the S gene of hepatitis B virus transmitted from mothers to babies immunized with hepatitis B immune globulin and vaccine. *Pediatr Res* 1992;32:264.
- 79- Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B Virus. *Lancet* 1990; 336:325.
- 80- Fortuin M, Karthigesu V, Allison L et al. Breakthrough infections and identification of a viral variant in Gambian children immunized with hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 1994;169:13-74.
- 81- Ghany MG, Ayola B, Villamil FG et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1998;27:213.
- 82- Carman WF, Trautwein C, Van Deursen FJ et al. Hepatitis B virus envelope variation after transplantation with and without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1996;24:489.

- 83- Hsu HY, Chang MH, Liaw SH et al. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology* 1999;30:13-14.
- 84- Ramsay M, Gay N, Balogun K, Collins M. Control of hepatitis B in the United Kingdom. *Vaccine* 1998;Suppl16:52.
- 85- Iwarson S. Report from Working Group 3 (the Czech Republic, Denmark, Finland, Norway, The Netherlands, Slovakia, Sweden and the UK). *Vaccine* 1998;Suppl16:63.
- 86- Ni YH, Chang MH, Huang LM et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyper endemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796.
- 87- Kane MA. Global status of hepatitis B immunization. *Lancet* 1996;348:696.
- 88- Lee CY, Lee PI, Huang LM et al. A simplified schedule to integrate the hepatitis B vaccine into an expanded program of immunization in endemic countries. *J Pediatr* 1997;130:981.
- 89- Anon. Hep B: More haves, but too many have-nots. *Vaccine Immunization News* 1996;2:4.
- 90- Singh M, Li XM, McGee JP et al. Controlled release microparticles as a single dose hepatitis B vaccine: Evaluation of immunogenicity in mice. *Vaccine* 1997;15:475.

- 91- Schodel F, Milich DR, Will H. Hepatitis B virus nucleocapsid/pre-S2 fusion proteins expressed in attenuated Salmonella for oral vaccination. *J Immunol* 1990;145:17-43.
- 92- Mason HS, Lam DM, Arntzen CJ. Expression of hepatitis B surface antigen in transgenic plants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:11745.
- 93- Rahman F, Dahmen A, Herzog-Hauff S et al. Cellular and humoral immune responses induced by intradermal or intramuscular vaccination with the major hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 2000;31:521.
- 94- Rault R, Freed B, Nespor S, Bender F. Efficacy of different hepatitis B vaccination strategies in patients receiving hemodialysis. *ASAIO J* 1995;41:717.
- 95- Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G et al. Intradermal versus Intramuscular hepatitis B revaccination in non-responsive chronic dialysis patients: A prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1204.
- 96- Quiroga JA, Carreno V. Interferon and hepatitis B vaccine in haemodialysis patients [letter]. *Lancet* 1989;1:1264.
- 97- Jungers P, Devillier P, Salomon H et al. Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uraemic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine. *Lancet* 1994;344:856.

- 98- Thoelen S, Van Damme P, Mathei C et al. Safety and immunogenicity of a hepatitis B vaccine formulated with a novel adjuvant system. *Vaccine* 1998;16:708.
- 99- Traquina P, Morandi M, Contorni M, Van Nest G. MF59 adjuvant enhances the antibody response to recombinant hepatitis B surface antigen vaccine in primates. *J Infect Dis* 1996;174:1168.
- 100- Mos, B, Smith GL, Gerin JL, Purcell RH. Live recombinant vaccinia virus protects chimpanzees against hepatitis B. *Nature* 1984;311:67.
- 101- Ulmer JB, Donnelly JJ, Parker SE et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science* 1993;259:1745.
- 102- Milich DR, Thornton GB, Neurath AR et al. Enhanced immunogenicity of the pre-S region of hepatitis B surface antigen. *Science* 1985;228:1195.
- 103- Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM et al. Immune response to a new hepatitis B vaccine in healthcare workers who had not responded to standard vaccine: Randomised double blind dose-response study. *BMJ* 1997;314.
- 104- Desarrollo y Fortalecimiento de los Sistemas Locales de Salud: La Administración Estratégica. O.P.S. Washington D.C 1992.
- 105- Moyer H. Planificación de Situaciones. Colombia. 2003.

- 106- Álvarez Sintés R, Temas de Salud en: Medicina General Integral I.  
Editorial Ciencias Médicas. La Habana. 2000:298.
- 107- Participación Social en los Sistemas Locales de Salud.  
Programa de Desarrollo de Servicios de Salud, HSD,  
Organización Panamericana de la Salud, Serie de Desarrollo de los  
Servicios de Salud 1992;No.18.
- 108- Participación Social. Sistemas Locales de Salud. HSD/Silos-3.  
Organización Panamericana de la Salud, Washington. 1990.
- 109- Oakley Peter: Intervención de la Comunidad en el desarrollo  
sanitario. Examen de los aspectos esenciales OMS.Ginebra.1990.
- 110- Participación de la Comunidad en la Salud y en el Desarrollo de las  
Américas. Análisis de estudios de casos seleccionados.  
Organización Panamericana de la Salud, Washington, 1984:  
Publicación Científica No. 473.
- 111- OPS. Atención Primaria de Salud. Temas de: Participación  
Comunitaria. 2005. disponible en: <http://www.doyma.es/>
- 112- ENSAP. Biblioteca Virtual para formación Post Graduada de  
Directivos del Sector Salud. El Empoderamiento en los  
Sistemas de Salud. Versión 2004.
- 113- OMS. Inmunización contra enfermedades de importancia para la Salud  
Pública disponible en: [htm](#). Nota informativa No.128. Marzo 2005.

- 114- OPS. La Atención Primaria de Salud. Enfoque estratégico para la prevención de enfermedades infecciosas. 2006. Disponible en: <http://www.fisterra.com/>
- 115- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Inmunización. Ciudad de La Habana;1992.
- 116- M, González. Contribución a la evaluación de la vacuna recombinante anti- hepatitis B.[Tesis]. CIGB. Ciudad de La Habana;2000.
- 117- Ghendon Y. WHO strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl), S129-S133.
- 118- MINSAP. Diagnóstico, tratamiento y profilaxis de la hepatitis viral B, en Avances de las Ciencias Médicas. Instituto de Ciencias Médicas de La Habana. Serie de divulgación. 1984; N°2.
- 119- Courouce A, Jungers M. Hepatitis B vaccine in dialysis patients. *N Engl J Med* 1984;1511-15.
- 120- Dienstag L. Prevention of hepatitis B. En American Association for the study of liver diseases. Postgraduate course viral hepatitis A to F: An update. Chicago Illinois 1994:130-5.
- 121- Organización Mundial de la Salud. Información sobre Hepatitis B y no-respondedores a las vacunas anti-hepatitis B. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html> (accedida 1ro. de Mayo del 2007).

- 122- Hoofnagle H. Therapy of acute and chronic viral hepatitis. Adv Intern Med 1994;2:241-75.
- 123- Zumaeta E, González A, Ramírez V, Figueroa R. Inmunogenicidad de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B en trabajadores de la salud peruanos. Rev Cubana Invest Biomed 2000;19(1):43-9.
- 124- Cooper A, Yusuf H, Rodewald L, Malik T, Pollard R, Pickering Attitudes, practices, and preferences of pediatricians regarding initiation of hepatitis B immunization at birth. Pediatrics 2001 Dec;108(0).
- 125- Alerm A, Vega I, González griego A, Ramírez V et al. Normalización y validación de un método amino enzimático para la cuantificación de anti- HBs. Biotecnología aplicada. 1995.
- 126- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Tablas de valores cubanos de peso y talla para la edad. Año 1983.
- 127- Álvarez Sintés R. Salud. En: Temas de Medicina General Integral II. La Habana. Editorial Ciencias Médicas 2001:469-479.
- 128- Informática Médica. Tomo II Bioestadística. Centro de Cibernética Aplicada a la Medicina (CECAM). La Habana 2004;199-200.
- 129- Bayarre H, Hersford R. Metodología de la Investigación de Salud. Editorial Ciencias Médicas. (ECIMED) Ciudad de La Habana. 2004.

- 130- González Griego A, Alerm G, Vega A, Ramírez Albajés V.  
Cuantificación del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en  
muestras biológicas con fines asistenciales y preventivos.  
Biotecnología Aplicada 1993;10:104.
- 131- Ramírez Albajés V, González Griego A. Método inmunoenzimático  
para la cuantificación de anticuerpos anti-HBs. Biotecnología  
Aplicada 1993;10:102.
- 132- Villanueva M y Col. Laboratorio de Estadística Matemática I.  
Primera Parte. Editorial Félix Varela. (EFV) 2004:240-247.
- 133- González E, Ochoa R, Armas P. Las Mediciones en  
Epidemiología. Instituto "Pedro Kourí" La Habana, Cuba  
1996:50-63.
- 134- Almeida A, González G, González M, Ramírez V. Durabilidad de la  
respuesta inmune contra el VHB en niños de un círculo infantil en  
Cuba. Rev Cubana Invest Biomed 2000;19(1):68-7.
- 135- Zhang H, Ma JX, Gong XH, Liu LR, Wu K, Luo Fj et al. Zhongua  
Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2006 Aug;27(8):690-3.
- 136- González A, Ramírez V, Almeida R, Zumaeta E, Ferradiz J,  
Villanueva A et al. Durabilidad de la respuesta inmune antihepatitis  
B en trabajadores de la salud peruanos con 6 años de  
vacunados. Rev Cubana Invest Biomed 2000;19(1):50-57.
- 137- Shatat H, Kotkat A, Farghaly A, Omar S, Zayton. A study of hepatitis  
B vaccine efficacy 10 years after compulsory vaccination in Egypt.  
Jegyp Public Heath Assoc 2005;80(5-6):495-508.

- 138- Juliao O, González A, Ramírez V. Estudio de Inmunogenicidad Para dos vacunas recombinantes contra la hepatitis B comparando dos esquemas. *Biom Colombia* 1991;11:71-3.
- 139- Juliao O, González A, Ramírez V, Rojas C, Iglesias A. Resultados al primer año de aplicada la vacuna cubana recombinante anti-Hepatitis B en esquemas 0-1-2 y 0-1-6 meses. *Biom Colombia* 1993;13.
- 140- Ramos yo, Oliveira J, Alves V R, Corte-real, Santos-Rosa M, Silvestre AM. Inmunológico y caracterización del epidemiologic de non- responders/low-responders a las hepatitis la vacuna de B. *El Acta Med Puerto* 2000 jul - ago;13 (4):159-65.
- 141- González A, Ramírez V, Almeida R, Zumaeta E, Ferradiz J, Villanueva A et al *Rev Cubana Invest Biomed* 2000;19(1):50-07.
- 142- Jilq W, Schmidt M, Deinhardt F. Four-year experience with a recombinant hepatitis B vaccine. *Infection* 1989 Mar - Apr;17(2):70-6.
- 143- Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential and safety of hepatitis B vaccines. *Med Virol* 2006 Feb;78(2):169-77.
- 144- Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United State *Gastroenterology* 2003 Jan;124(1):71-9.
- 145- Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. *Infect Dis Clin North Am. USA* 2006 Mar;20(1):27-45.

- 146- el- Gamal Y, Aly RH, Hossny E, Afify E, el Taliawy D. Response of Egyptian infants with protein calorie malnutrition to hepatitis B vaccination. *J Trop Peiatric* 1996 Jun;42(3):144-5.
- 147- Alerm A, González A, Ramírez V, Martínez M, Sosa S, Dacourt. Respuesta posvacunal y persistencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B en niños asmáticos y no asmáticos vacunados con Heberbiovac –HB. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000;19(1):72-81.
- 148- Lothian JB, Grey V, Lands LC. Effect of whey protein to modulate immuneresponse in children with atopic asthma. *Int J Food Sci Nutr* 2006 May-Jun;57(3):204-11.
- 149- de la Hoz F, Pérez L, Wheeler JG, de Neira M, Hall AJ. Vaccine coverage with hepatitis B and other vaccines in the Colombian Amazon: do health worker knowledge and perception influence coverage ? *Trop Med Int Health* 2005 Apr;10(4):322-9.
- 150- [Das K](#), [Gupta RK](#), [Kumar V](#), [Kar P](#). Immunogenicity and reactogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in subjects over age of forty years and response of a booster dose among non-responders. *World J Gastroenterol* 2003 May;9(5):1132-4.
- 151- [Da Villa G](#), [Pelliccia MG](#), [Peluso F](#), [Ricciardi E](#), [FSepe A](#). Anti-HB responses in children vaccinated with different schedules of either plasma-derived or HBV DNA recombinant vaccine. *Res Virol* 1997 Mar-Apr;148(2):109-14.

- 152- Ramírez V, González A, Alerm A, Vega I, Pentón E, González M.  
Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna cubana Heberbiovac-HB  
en poblaciones de América, Europa, África y Asia. Rev Cubana  
Invest Biomed 2000;19(1):26-32.
- 153- WHO. Prospect of control of hepatitis. Post Grad Med J  
1987;63:200-1.
- 154- OMS. Inmunización contra enfermedades de importancia para la  
Salud Pública (sitio en Internet) disponible en: [htm](#). Acceso Marzo  
2005.
- 155 - Cuba, Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de  
Estadística. Informe anual de estadísticas vitales. Ciudad de La  
Habana: MINSAP. 2006.
- 156 - Sadeck LS, Ramos JL. [Immune response of preterm infants to  
hepatitis vaccine administered within 24 hours after birth] [Article in  
Portuguese] J Paediatr (Rio J) 2004 Mar-Apr;80(2):113-8.
- 157 - Arora NK, Ganguly S, Agadi SN, Irshad M, Kohli R, Deo M, Paul  
VK, Deorari AK, Chellani H, Prasad MS, Sharma D. Hepatitis B  
immunization in low birthweight infants: do they need an additional  
dose? Acta Paediatr 2002;91(9):995-100.
- 158 - Sood A, Singh D, Mehta S, Midha V, Kumar R. Response to hepatitis  
B vaccine in preterm babies. Indian J Gastroenterol 2002.

- 159- González Griego A y Col. Características Cualitativas de la huella BCG en recién nacido, niños de quinto año de vida y estudiantes de medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UTA. Premio "Alcides Carrión", Asociación de Facultades Ecuatorianas de Ciencias Médicas y de la Salud. Ecuador; 2005.
- 160- González Griego A, Ramírez Abajes V, González Ramírez VE: González Ramírez G, Acosta Acosta J, García Castillo E. Características morfológicas de la huella del BCG en estudiantes de Medicina. Revista Habanera de Ciencias Médicas 2006. ( <http://www.ucmh.sld.cu/rhab/vol5num1/rhcm04106>).
- 161- González Griego A, Ramírez A. V., Bascó E, Mayorga M.E et al. Asesoría trabajo estudiantil "Huella vacunal del BCG en estudiantes de Medicina de la UTA". Premio Nacional FEUE, Ecuador. 2005.
- 162- Artan R, Erol M, Velipasaoglu S, Yegin O. Turkey. The effect of concurrent use of hepatitis B and Bacille Calmette-Guéri vaccination on anti-hepatitis B response. Saudi Med J 2004 Dec;25(12):1939-42.
- 163 - Viviano E, Cataldo F, Accomando S, Firenze A, Valenti RM, Romano N. Immunization Status of Internationally Adopted Children in Italy. Vaccine 2006 May 8;24(19):4138-43.
- 164- García Pais MJ\*, Rigueiro Veloso MT\*, Casariego Vales E\*, Corredoira Sánchez JC\*, Varela Otero J\*, García Rodríguez JF\*\*. Técnicas en Atención Primaria . Prueba de la tuberculina. Técnica del Mantoux. <http://www.Fisterra.com> (2003) Mar-Apr;21(2):52- 4.

- 165- Rezende CA, De Moraes MT, De Souza Matos DC, McIntoch D, Armoa GR. Humoral response and genetic stability of recombinant BCG expressing hepatitis B surface antigens J Virol Methods 2005 Apr;125(1):1-9.
- 166- Tavares EC, Ribeiro JG, Oliveira LA. Active and passive immunization in the extremely preterm infant J Pediatr (Rio J) 2005 Mar;81(Suppl 1):89- 94.
- 167- Trabajo de School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230027, PR China;2005.
- 168 - [Kohn MA](#), [Farley TA](#), [Scott C](#). The need for more aggressive follow-up of children born to hepatitis B surface antigen-positive mothers: lessons from the Louisiana Perinatal Hepatitis B Immunization Program 1996 Jun;15(6):535-40.
- 169- Margolis H, Alter M, Hadler S. Viral hepatitis B: evolving epidemiology and implication of control. Semin liver Dis 1991;11:84-7.
- 170- [Cakir M](#), [Karakas T](#), [Orhan F](#), [Okten A](#), [Gedik Y](#). Atopy in children with chronic hepatitis B virus infection. Acta Pediatric 2007 Jul 31; [Epub ahead of print]
- 171- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología Controles de foco en la Atención Primaria de Salud. Ciudad de La Habana; 2007.

- 172- Cuba. Programa para el control perinatal de la hepatitis B en los hijos de madres HBsAg positivas. Ciudad de La Habana.1992.
- 173- OMS. Avances en la lucha contra la hepatitis B. Rev. Panam Salud Pública 1997;1:333-4.
- 174- El-Zaatari M, Kazma H, Naboulsi-majzoub M, Haidar M, Ramlawi F, Mahfoud Z, et al. Hepatitis B virus AND in serum of 'anti-HBc only'-positive healthy Lebanese blood donors: significance and possible implications. J Hosp Infect 2007 May 29; [Epub ahead of print]
- 175- Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. Arch Pathol Lab med 2007 may;131(5):702-7.
- 176- Cooper A, Yusuf H, Rodewald L, Malik T, Pollard R, Pickering L. Attitudes, practices, and preferences of pediatricians regarding initiation of hepatitis B immunization at birth. Pediatrics 2002 Dec;108(0).
- 177- Vildozola H. Vaccination against Hepatitis B: 20 years later. [Rev Gastroenterol Peru.](#) 2007 Jan-Mar;27(1):57-66.
- 178- Xiao XM, Li Az, Chen X, Zhu YK, Miao J. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. Int.J Gynaecol Obstet 2007 Mar;96(3):167-70.
- 179- Asociación Española de pediatría. Comité asesor de vacunas – Vacunas en el Recién Nacido Prematuro. 2005; Disponible en: [www.Vacunasaep.org/advertencias.Htm](http://www.Vacunasaep.org/advertencias.Htm)

- 180- Delgado G, Galindo MA, Rodríguez L, Díaz M. MEDICC Review, Volumen V, N° 1, 2003; Disponible en : [http:// www.mediccc.org](http://www.mediccc.org)
- 181- Delgado G, Galindo MA, Rodríguez L, Díaz M. MEDICC Review, Volumen VI, N° 1, 2004; Disponible en: [http:// www.mediccc.org](http://www.mediccc.org)
- 182- OPS. Temas de Atención Primaria de Salud. Desarrollo Comunitario y Salud. 2006; Disponible en: <http://www.doyma.es/>
- 183- Bello NL. Fundamentos de Enfermería. Parte I. Editorial Ciencias Médicas La Habana. 2006; disponible en: <http://www.adobe.com/acrobat/>

## *ANEXOS DEL CAPÍTULO I*

## ANEXO 1

### Incidencia de hepatitis B.Cuba. 2001-2003

Grupos de edades	Año 1991	Año 2001		Año 2003	
	No. Casos	No. Casos	%	No. Casos	%
< 1 año	4	0	100	0	100
1-4	62	0	100	0	100
5-9	135	0	100	0	100
10-14	148	3	99.1	1	99.3
Sub-Total	349	3	99.1	1	99.7
15-24	652	3	99.1	1	99.7
25-59	1100	182	94.5	9	98.6
60-64	39	9	77	2	95.0
65 y más	51	14	72.6	7	86.3
<b>Total</b>	<b>2194</b>	<b>244</b>	<b>88.9</b>	<b>97</b>	<b>95.6</b>

Fuente: Artículo Científico "Un estudio del caso Cuba" por Verena L. Muzio González  
Jefa de División de Vacunas

## ANEXO 2

### Resultados de HBsAg en hijos de madres portadoras de hepatitis B. Cuba. 1992-2001

Resultados	Antígeno de Superficie (HBsAg)	%
Negativos	395	94.5
Positivos	23	5.5
<b>Total</b>	<b>418</b>	<b>100</b>

Fuente: Artículo Científico "Un estudio del caso Cuba" por Verena L. Muzio González Jefa de División de Vacunas

### ANEXO 3

#### Resumen de los estudios concluidos en Cuba hasta el año 2000

i. Investigación (investigadores principales)	ii. Edad media (años)	iii. No. de casos	iv. Vía	v. Dosis (µg)	vi. Esquema (meses)	vii. SR P (%)	viii. MGT (UI/L)	ix. E.C.
Trabajadores del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología: CIGB (Galbán y Bravo)	20 - 34	18	IM	VC20	0-1-2 + 12	100	231,6	**
		17		VC10		100	113,1	*
		13	SC	VC20		100	250,7	***
		13		VC10		100	353,9	**
		16	IM	CT20		87,5	27,1	*
		11	SC			90,9	31,6	**
CIGB-2 grupo (Bravo)	20-34	55	IM	VC20	0-1-6	97	212	*
Trabajadores de los Bancos de Sangre (Galbán y Bravo)	38	30	SC	VC20	0-1-2 + 12	100	402,9	***
		30		VC10		100	153,4	***
		35		CT20		93,5	23,5	**
Trabajadores del Instituto de Gastroenterología (Galbán y Bravo)	Adultos	19	IM	VC20	0-1-2 + 12	100	316,3	**
		19		VC10		94,7	89,6	*
		19		CT20		88,9	53,0	*
Trabajadores del Hosp. de niños impedidos físicos y mentales (Galbán y Bravo)	46	17	IM	VC20	0-1-2 + 12	100	524,4	**
		16		VC10		94,1	283,9	**
		17		CT20		87,5	50,0	*
Trabajadores del Hospital Naval (Galbán y Bravo)	31	35	IM	20	0-1-2 + 12	97,4	134,1	***
		34		10		100	98,5	**
		34		CT20		96,2	30,4	*
Jóvenes reclutas Hospital Naval (Galbán y Bravo)	19	13	IM	20	0-1-2 + 12	100	497,5	**
		14		10		100	692,9	**
		14		CT20		100	88,8	*
Trabajadores del Instituto de Nefrología (Galbán y Bravo)	n.a.	6	IM	20	0-1-2 + 12	100	n.a.	**
		9		CT20		100	n.a.	**
Trabajadores del Inst. de Medicina Tropical (Galbán y Bravo)	38	15	IM	VC20	0-1-6	100	11883	***
		20		VC10		100	1 912	**
		17		CT20		100	1 468	**
Niños impedidos (Díaz y Pedroso)	11	42	IM	VC5	0-1-6	100 (65)	324,7	*
		50		VC10		100 (95,2)	527,7	**
Centros de Atención a Ancianos (Díaz y Pedroso)	81	55	IM	VC20	0-1-6	100 (78,6)	137	**
Círculos infantiles (Díaz y Bravo)	2-5	39	IM	VC10	0-1-6	100 (100)	12566	**
Niños de escuelas primarias (Díaz y Bravo)	8-10	51	IM	VC10	0-1-6	100 (100)	17506	**

i. Investigación (investigadores principales)	ii. Edad media (años)	iii. No. de casos	iv. Vía	v. Dosis (µg)	vi. Esquema (meses)	vii. SRP (%)	viii. MGT (UI/L)	ix. E.C.
Niños de escuelas secundarias (Díaz y Bravo)	12-13	42	IM	VC10	0-1-6	100 (100)	5 367	**
Estudio del lote VC 1014 Estudio del lote VC 1019 (Díaz y Bravo)	Soldados Jóvenes 19	20	IM	VC20	0-1-2 +12	95	1 014	**
		21		VC20		100	1 321	
		16		CT20		93,3	721,4	
Estudio del lote VC 2200	Soldados jóvenes 19	39	IM	VC20	0-1-2 +12	97 (97)	828,4	n. d.
Estudio del lote VC 2250		30				100 (100)	926,5	n. d.
Estudio del lote CT		33				91,9 (91,9)	389,9	n. d.
Ensayo de dosis mínima en Niños (Díaz, M.)	6-9	63	IM	VC10	0-1-6	100	2 356	*
		65		VC5		98,3	1 958	
		68		VC2,5		100	376,3	
Aplicación simultánea HB-DTP-Vamengoc (Díaz, M.)	0,25	34	IM	VC10	0-1-2+12	100 (100)	20570	**
		38			0-1-6	100 (96,2)	1 706	
Efecto de reactivación con una dosis de las vacunas Hevac B o	Adultos	11	IM	20	Refuerzo: Hevac B	100	870	n. d.
Heberbiovac HB (Díaz, M.)		13		VC20	Heberbiovac HB	100	3 505	
Infectados por VIH inmunodeprimidos	Adultos	121	IM	VC20	0-1-2 + 12	78,5 (21)	1 595	*
Pacientes inmunodeprimidos (Rivero, J.)		17		VC40		41,2 (14)	77	
Estudiantes africanos en Cuba (Delgado, G.)	14-21	245	IM	VC20	0-1-2 + 12	98 (96)	1 398	n. d.
Neonatos de madres infectadas con VHB (Galbán y Bravo)	0	83	IM	VC10	0-1-2 + 12	94,9	441,7	*
		23		CT10		78,3	53,5	
Neonatos de madres infectadas con VHB (Díaz y Pedroso)	0	110	IM	VC10	0-1-2+12	91,8 (74,5)	---	n. d.

**Legenda:**

SRP = Seroprotección (%)

MGT = Media Geométrica de Títulos (en UI/L)

IM, SC, ID: vías Intramuscular, subcutánea, intradérmica

En paréntesis (columna 7) = % de buenos respondedores (títulos ≥ 100 UI/L)

E.C. = Efectos colaterales  
n. d. = no disponible

CT(10, 20) = vacuna (control) comercial (10, 20  $\mu$ g por dosis)

VC(2, 2,5, 5, 10, 20, 40) = Vacuna cubana (2, 2,5, 5, 10, 20, 40  $\mu$ g por dosis)

\* < 10% con síntomas

\* \* 10-20% con síntomas

\* \* \* >20-<40% con síntomas

\* \* \* \* > 40% con síntomas

\*Nota: Los valores dados corresponden a 90 días para el esquema 0-1-2+12 meses y 210 días para el esquema de 0-1-6 meses después de la primera dosis.

**Fuente: Tesis de Doctorado de la Dra. C. Martha González Griego. CIGB**

## ANEXO 4

### Resumen de los estudios concluidos en otros países hasta el año 2000

x. Investigación (investigadores principales)	xi. Edad media (años)	xii. No. de casos	xiii. Vía	xiv. Dosis (µg)	xv. Esquema (meses)	xvi. SRP (%)	xvii. Efectos colaterales
Jóvenes soldados (L. I. Pavlova), Rusia	20	73	IM	VC20	0-1-3	95 (95)	*
Niños (L. I. Pavlova), Rusia	0,5-13	30	IM	VC10	0-1-2+12	92,3 (83)	*
Trabajadores del Instituto Nacional de Salud (O. Juliao), Bogotá	Adultos	61	IM	VC20	0-1-2+12	100 (33/51)	**
		59		CT20		87/83 (9/11)	
		55		VC20	0-1-6	98 (72/64)	
		59		CT20		96/94 (48/50)	
Niños (O. Juliao), Bogotá	1-10	58	IM	VC10	0-1-2+12	100 (100)	n.d.
Indios U. Norte (E. Egueva) Guajira, Colombia	Adultos	18	IM	VC20	0-1-2+12	100 (73)	n.d.
Mestizos de U. Norte (E. Egueva), Colombia	Adultos	45	IM	VC20	0-1-2+12	93 (76)	n.d.
Trabajadores de la salud (E. Egueva) Barranquilla, Colombia	Adultos	69	IM	VC20	0-1-2+12	98 (88)	n.d.
Personas no protegidas post-infección o vacunación (con otras vacunas), Hosp. Univ. (A. Hoyos) Bogotá	Adultos	32	IM	VC20	Una dosis de refuerzo con VC	75 (56)	n.d.
Estudiantes de Medicina UCV (J. Torres), Caracas	22	63	IM	VC20	0-1-2+12	96 (67)	*
		56	ID	VC2		93 (39)	
Trabajadores de la salud UCV (J. Torres) Caracas	Adultos	52	IM	VC20	0-1-2+12	96 (67)	n.d.
Trabajadores de la salud I.N.S. (E. Ibarra), Barquisimeto, Edo. Lara, Venezuela	Adultos	272	IM	VC20	0-1-2+12	96,7 (85)	*
		247		CT20		87,9 (70)	
Trabajadores de la salud IPSS Hospital E. Rebagliati, Lima,	Adultos	20	IM	VC20	0-1-2+12	90 (33)	n.d.
Trabajadores de la salud IPSS (E. Zumaeta), Hospital Regional Arequipa, Perú,	Adultos	68	IM	VC20	0-1-2+12	100 (91)	n.d.
Trabajadores de la salud	Adultos	47	IM	VC20	0-1-2+12	100	n.d.

x. Investigación (investigadores principales)	xi. Edad media (años)	xii. No. de casos	xiii. Vía	xiv. Dosis (µg)	xv. Esquema (meses)	xvi. SRP (%)	xvii. Efectos colaterales
IPSS Hospital Almenara (E. Zumaeta), Lima						(51)	
Trabajadores de la salud IPSS A. Hospital de Aquinaga (E. Zumaeta), Chiclayo, Perú,	Adultos	46	IM	VC20	0-1-2+12	98 (63)	n.d.
Personas no protegidas post-infección o vacunación (con otras vacunas) IPSS (E. Zumaeta), Lima	Adultos	25	IM	VC20	Una dosis de refuerzo con VC	100 (76)	--
Pacientes con Schistosomiasis, Hosp. Das Clinicas (F. Carrilho), Sao Paulo	Adultos	67	IM	VC20	0-1-2+12	84 (83)	n.d.
Contactos familiares, Hosp. Das Clinicas (F. Carrilho), Sao Paulo	Adultos	36	IM	VC20	0-1-6	100 (93)	n.d.
Personas no protegidas post infección o vacunación (otras vacunas), Hosp. Das Clinicas, Sao Paulo	Adultos	21	ID	VC20	Una dosis de refuerzo con VC	100 (81)	n.d.
Pacientes japoneses infectados con VHB, Hosp. Das Clinicas Sao Paulo (F. Carrilho),	Adultos	21	IM	VC20	0-1-6	100 (95)	n.d.
Trabajadores de la salud (Prof. Trinh Kim Anh), Hosp. Choray, Ciudad Ho Chi Minh, Vietnam,	Adultos	127	IM	VC20	0-1-2+12	98 (68)	n.d.
Reclutas del ejército de Vietnam de la Escuela Militar de Hanoi y niños de la Escuela de Medicina Militar (Doan Huy Hau et al)	18-24	58	IM	VC20	0-1-6	100 (90)	*
	2-5	26		VC10	0-1-2+12	100 (77)	

Fuente: Tesis de Doctorado de la Dra. C. Martha González Griego. CIGB

## *ANEXOS DEL CAPÍTULO II*

## Anexo 1

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimados Directivos.

**De: Organizaciones Representativas, Unidades de Salud y Educación del Municipio Consolación del Sur. Pinar del Río. Cuba.**

En la unidad que usted dirige se pondrá en práctica una estrategia intervencional con equipos de trabajo que recibirán capacitación previa, para llevar a cabo la ejecución de la investigación titulada: Respuesta inmune en niños y niñas a 10 años de vacunados con la vacuna cubana Recombinante Anti-hepatitis B en Consolación del Sur. La cual cuenta con dictamen aprobatorio de la Academia de Ciencias de Cuba y la anuencia del Centro Nacional de Genética Médica en Ciudad de la Habana, que tendrá la responsabilidad de aportar la base analítica y la conducción de la investigación mediante investigadores expertos, que serán los asesores del estudio. Para la realización del mismo, se obtendrá el consentimiento de los padres, madres o tutores, mediante la firma acreditada; además se cumplimentarán las guías de buenas prácticas clínicas y las normas establecidas de bioseguridad.

Resulta de nuestro interés poner en su consideración estos elementos con la finalidad de obtener la aprobación y cooperación de todos los directivos en función de que se cumplan las acciones programadas; teniendo en cuenta que la muestra objeto de estudio está constituida por niños de quinto grado matriculados en centros escolares semi - internos del municipio, nacidos en el año 1994; así como madres registradas como portadoras del VHB y sus hijos e hijas; cuyos partos ocurrieron en igual periodo.

Los resultados de impacto que se obtengan en la estrategia aplicada serán llevados al informe final, y como salida formará parte del proyecto de investigación de tesis de doctorado de la MSc. Emilia Rosa Rieumont que conducirá el equipo de trabajo como investigadora principal.

De estar de acuerdo con lo antes expuesto, expréselo firmando su consentimiento, estando en el derecho de mostrar su inconformidad ante el incumplimiento de lo establecido desde el punto de vista técnico y ético.

<b><u>Nombres y apellidos</u></b>	<b><u>Cargos</u></b>	<b><u>Firmas</u></b>
1. Eduardo de la C. García Mtnez	Sec. PCC Municipal	_____
2. José A. Amor Rivero	Presidente del Poder Popular	_____
3. Dr. Eduardo Alonso Romo	Director Municipal de Salud	_____
4. Dr. Oscar Morejón Hernández	Director Policlínico "1 <sup>ero</sup> de Enero"	_____
5. Dr. Orlando Morejón Pérez	Director Policlínico "5 de Septiembre"	_____

## ANEXO 2

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### Estimado Voluntario

La infección por el virus de la hepatitis B, puede cursar desde un estado de portador asintomático, hasta la hepatitis aguda, la forma fulminante y la enfermedad crónica del hígado, el carácter crónico de la enfermedad produce a largo plazo secuelas tales como la cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

El VHB se transmite primariamente mediante la exposición percutánea y de mucosas a líquidos biológicos infectantes, transmisión con sangre contaminada a través de transfusiones, por contacto sexual y secreciones como lagrimas y saliva. Existiendo otras fuente de diseminación a través de vías inaparentes de infección.

La hepatitis B. constituye uno de los **Problemas de Salud en el Mundo**. En Cuba el Ministerio de Salud Pública puso en práctica desde los primeros años del triunfo revolucionario el Programa de Inmunización que se cumplimentan en las Áreas de Salud con vacunas que han erradicados enfermedades de forma gradual , con resultados altamente positivos en la prevención de las enfermedades trasmisibles . Por tales razones de forma periódica y mediante la orientación en centros especializados, a través de investigadores, se ha evaluado la respuesta inmunológica para estas vacunas e intervenir en correspondencia con los resultados que se obtengan.

En el año 1992 se aplicó el Esquema de Vacunación contra el virus de la hepatitis B; en la actualidad el Ministerio de Salud Pública consideró oportuno evaluar dicha respuesta inmune a 10 años de aplicada la vacuna por lo que apelamos a su cooperación con la autorización de extracción sanguínea ( 2 ml.) de su hijo (a); así como responder con la sinceridad que lo caracteriza el cuestionario de preguntas acerca de algunos antecedentes personales y familiares; así como algunos factores de riesgo que influyen en la respuesta inmunológica de la vacuna; además por parte de los investigadores responsabilizados en el proyecto se llevará a cabo una minuciosa inspección para precisar la presencia o no de la huella del BCG en la región deltoidea izquierda de sus niños y niñas con la finalidad de relacionar la respuesta inmunológica de ambas vacunas. Es importante también que conozcan, que para los niños y niñas cuyos resultados fueran de **No Seroprotección** y que el grupo de investigadores determinara la necesidad de administrarle un refuerzo vacunal, posterior a esta acción, se le realizaría una nueva extracción sanguínea para comprobar si ha quedado seroprotegido o no contra la enfermedad, con la finalidad de intervenir oportunamente, esta vacuna a pesar de su inocuidad puede producir reacciones adversas tales como: enrojecimiento en el sitio de la inyección y fatigas, sin que se hayan reportado otras reacciones en estudios realizados desde el inicio de su aplicación <sup>(11)</sup>. La investigación se hará de conjunto con Los Policlínicos “5 de Septiembre,” “1 ero de Enero” y Hospital “27 de Noviembre” del Municipio Consolación del Sur, el Instituto Superior de Ciencias Médicas Victoria de Girón y el Centro Nacional de Genética Médica de Ciudad de la Habana.



## ANEXO 3

### ENCUESTA

#### 1. Datos generales:

Nombre y Apellidos \_\_\_\_\_ No. Carné de I. \_\_\_\_\_

Laboratorio: \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_ No. Código \_\_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_ Muestra procedente del Consultorio No. \_\_\_\_\_

Fecha de recolección del suero \_\_\_\_\_

vacuna \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_ Color de la piel \_\_\_\_ Peso (Kg) \_\_\_\_ Talla (cm) \_\_\_\_

#### 2. Esquema de vacunación Anti- Hepatitis B.

Fechas: (Hijos e hijas de madres HBsAg -) 1<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ 2<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ 3<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ (Dosis)

#### 3. Antecedentes patológicos:

##### Personales:

Alergias \_\_\_\_ Asma Bronquial \_\_\_\_ Diabetes \_\_\_\_ tto con inmunosupresores

\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

##### Familiares:

Alergias \_\_\_\_ Asma Bronquial \_\_\_\_ Diabetes \_\_\_\_ Otros

\_\_\_\_\_

#### 4. Resultados de laboratorio: (Fase diagnóstica)

HBsAg ( + ó - ) \_\_\_\_ Anti - HBs \_\_\_\_\_ UI/L

Dr. (a) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**Centro Nacional de Genética Médica  
Inmunología  
La Habana. Cuba**

## ANEXO 4

### ENCUESTA

#### 1. Datos generales:

Nombre y Apellidos \_\_\_\_\_

No. Carné de Identidad \_\_\_\_\_

Laboratorio \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_ No Código \_\_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_ Muestra procedente del Consultorio No. \_\_\_\_\_

Fecha de recolección del suero \_\_\_\_\_ vacuna \_\_\_\_\_

#### 2. Resultados de laboratorio: ( 2<sup>do</sup> diagnóstico )

Anti- HBs \_\_\_\_\_ UI/L

Dr. (a) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**Centro Nacional de Genética Médica  
Inmunología  
La Habana Cuba**

## ANEXO 5

### ENCUESTA

#### 1. Datos generales:

Nombre y Apellidos \_\_\_\_\_

No. Carné de Identidad \_\_\_\_\_

Laboratorio: \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_ No. Código \_\_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_ Muestra procedente del Consultorio No. \_\_\_\_\_

Fecha de recolección del suero \_\_\_\_\_ vacuna \_\_\_\_\_

#### 2. Resultados de laboratorio: ( 3<sup>er</sup> diagnóstico )

Anti- HBs \_\_\_\_\_ UI/L

Dr. (a) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**Centro Nacional de Genética Médica  
Inmunología  
La Habana Cuba**

## ANEXO 6

### INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO DE LA ENCUESTA

#### 1. Datos generales:

Laboratorio, **No, Código y Ciudad**, se llenarán los datos en correspondencia con el Instituto Superior de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". ( Base Analítica )

**Fecha**. Se pondrá el día en que se extrae la muestra sanguínea ( **día, mes y año** )

En el aspecto relacionado con vacuna, se consignará **HB**.

Consultorio Médico de procedencia , poner el **número** consignado al mismo.

**Nombre y apellidos del voluntario** con letra de molde

Carné de Identidad el **número** correspondiente a cada voluntario con los 11 dígitos.

**Edad**, la misma se consignará en años cumplidos.

**Género**, escribir con letra en correspondencia con el género **M** para el masculino y **F** para el femenino.

Color de la piel, marcar una **X** según corresponda con **Blanca, Negra o Mulata**.

Peso en **Kg**. Será aplicada la medición por la investigadora principal del proyecto.

Talla en **cm**. Será aplicada la medición por la investigadora principal del proyecto.

**2. Esquema de vacunación:** (niños y niñas HBsAg-, madres registradas como portadoras del VHB y sus hijas e hijos) Se tomará por la tarjeta de vacunación de cada voluntario (a) consignando las fechas que aparecen en la misma.

**3. Resultados de HBsAg:** Los resultados **HBsAg** de los hijos e hijas de madres registradas como portadoras del VHB se tomarán del Centro Municipal de Higiene y Epidemiología, los testimonios aportados por la madre padre o tutor, así como la Historia Clínica Individual.

**4. Los Antecedentes Patológicos Personales y Familiares:** se marcarán con una **X** donde aparece la afección referida como antecedente, y en otras afecciones escribir cuales, obteniendo la información de la madre, padre o tutor.

**5. En otros datos:** se consignará Para la huella el BCG con una **X** donde corresponda según la respuesta y el peso al nacer en **lb**.

**6. Los resultados:** Serán escritos en la encuesta que acompaña la muestra, por el **Inmunólogo** Tutor del proyecto consignando la firma acreditada.

Teniendo en consideración que los datos serán obtenidos en el momento de la extracción sanguínea con la presencia de la madre, padre o tutor y la investigadora principal del proyecto, hemos considerado se cumplen los requisitos de veracidad para evitar sesgos que puedan influir en los resultados del estudio.

## *ANEXOS DEL CAPÍTULO III*

## ANEXO 1

### ENCUESTA

#### 1. Datos generales:

Nombre y Apellidos \_\_\_\_\_ No. Carné de I. \_\_\_\_\_

Laboratorio: \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_ No. Código \_\_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_ Muestra procedente del Consultorio No. \_\_\_\_\_

Fecha de recolección del suero: \_\_\_\_\_ vacuna \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_ Peso (Kg.) \_\_\_\_ Talla (cm) \_\_\_\_\_

#### 2. Esquema de vacunación Anti- Hepatitis B.

Fechas: (Niños y niñas, Hijos de madres HBsAg negativo)

1<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ 2<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ 3<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ (Dosis)

#### 3. Respuesta inmune para el BCG.

Huella del BCG Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Antecedentes de padecer Tuberculosis. Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Contactos Familiares. Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Peso al nacer \_\_\_\_ (lb)

#### 4. Resultados de laboratorio: (Fase diagnóstica)

HBsAg: ( + ó -) \_\_\_\_ Anti- HBs \_\_\_\_\_ UI/L

Dr. (a) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**Centro Nacional de Genética Médica  
Inmunología  
La Habana Cuba**

## *ANEXOS DEL CAPÍTULO IV*

## ANEXO 1

### ENCUESTA

#### 1. Datos generales:

Nombre y Apellidos \_\_\_\_\_ No. Carné de I. \_\_\_\_\_  
Laboratorio: \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_ No. Código \_\_\_\_\_  
Ciudad \_\_\_\_\_ Muestra procedente del Consultorio No. \_\_\_\_\_  
Fecha de recolección del suero: \_\_\_\_\_ vacuna \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_ Raza \_\_\_\_\_ Peso (Kg) \_\_\_\_ Talla (cm) \_\_\_\_

#### 2. Esquema de vacunación Anti- hepatitis B.

Fechas:(Hijos e hijas de madres portadoras del VHB)

1<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ 2<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ 3<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ 4<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ (Dosis)

Madres HBsAg - 1<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ 2<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ 3<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ (Dosis)

Vías de transmisión de las madres portadoras del VHB \_\_\_\_\_

#### 3. Resultados HBsAg (Anterior)

Fechas: (Hijos e hijas de madres portadoras del VHB) 7 meses \_\_\_\_\_  
18 meses \_\_\_\_\_

#### 4. Antecedentes patológicos:

##### Personales:

Alergias \_\_\_\_ Asma Bronquial \_\_\_\_ Diabetes \_\_\_\_ ttto con inmunosupresores \_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

##### Familiares:

Alérgias \_\_\_\_ Asma Bronquial \_\_\_\_ Diabetes \_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

#### 5. Resultados de laboratorio: (Fase diagnóstica)

HBsAg: (+ o -) \_\_\_\_ Anti- HBs \_\_\_\_\_ UI/L

Dr. (a) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**Centro Nacional de Genética Médica  
Inmunología  
La Habana Cuba**

## ***ANEXOS GENERALES***

## ANEXO 1

### DINÁMICA DE TRABAJO

La Comunidad más que objeto y beneficiaria de los programas y servicios de salud constituye la razón de ser del sistema. Su participación en la identificación y priorización de los problemas de salud, en las acciones de intervención a ejecutar y en el control y evaluación de los resultados, representa la garantía de que la salud pública responde a los intereses y necesidades del pueblo y la sociedad **(182)** .

En el libro Fundamentos de Enfermería, 2006, dentro de sus contenidos plantea 10 directrices del desempeño profesional del personal de enfermería, las cuales están presentes en el diseño metodológico para la intervención en salud que se llevó a cabo en la investigación, elementos que sirvieron de base al quehacer profesional y al cumplimiento de las metas trazadas **(183)** .

Por la importancia que el Ministerio de Salud Pública en Cuba le concede a las acciones preventivas nos motivó la realización de un estudio que evaluara la inmunogenicidad y persistencia de Títulos de Ac para la vacuna Heberbiovac-HB (Antihepatitis B), que se incluyó en el Programa Nacional de Inmunización a partir del año 1992. Primeramente a los grupos de riesgo; después se priorizaron los recién nacidos, a los cuales se les aplica la primera dosis en la institución donde se le realiza el parto y son atendidos por las Unidades de Cuidados Perinatales. (UCP), hasta el completamiento de todos los grupos poblacionales del país. Pasado ciertos periodos de tiempo y en coordinación con los Consejos Científicos de las diferentes instancias, grupos de investigadores en Centros Investigativos han evaluado la inmunogenicidad y persistencia de los Títulos de Ac con la finalidad de conocer la respuesta inmunológica y actuar en consecuencia a dichos resultados, es por ello que en este trabajo se consideró oportuno evaluar dicha respuesta a 10 años de aplicada la vacuna, tomándose como objeto de estudio a niños y niñas de 10 años; así como madres registradas como

portadoras del VHB y sus hijos e hijas cuyos nacimientos ocurrieron en igual periodo (Año 1994), pertenecientes a los Policlínicos Universitarios del Municipio Consolación del Sur. ("1ero de Enero" y "5 de Septiembre") en la Provincia de Pinar del Río. Estos niños, niñas y madres fueron pesquisados en los Centros Escolares Semi-Internos y Consejos Populares, para que pudieran estar representados todos los Consultorios del Médico y Enfermera de la Familia, hijos de madres trabajadoras, lo que aportaría elementos de calidad basado en que los Centros Semi-Internos están distribuidos 1 por cada Consejo Popular, para este contexto geográfico un total de 10 en el territorio.

Además en estos niños se ha puesto en práctica la actuación de participación comunitaria integrada por familia-educación y salud que favorece la investigación con un mínimo de sesgos en la misma, dado por el cuidado esmerado que brinda el país a estos dos sectores para las edades pediátricas, fortalecido por la presencia del primer grupo primario al que se enfrenta el individuo que es la familia.

Primeramente se procedió a realizar reunión de expertos con la finalidad de profundizar en documentos bibliográficos y estudio a profundidad de artículos científicos relacionados con la temática investigada y que sus resultados aportaron elementos valiosos.

Se llevaron a cabo reuniones de concertación con el Sector de Educación, Salud, Gobierno, Partido y por último se contactó con los padres, madres o tutores para la aplicación del consentimiento informado y explicación de la dinámica de trabajo. La ejecución de la primera estrategia estuvo basada en capacitación del grupo de trabajo intersectorializado de salud y educación compuesto por: Técnicos de Laboratorio, Médicos y Enfermeras de la Familia, Pediatras, Maestros, Jefes de ciclo (5<sup>to</sup> grado), Director o Sub-Director de cada centro visitado y la investigadora principal del proyecto.

Las muestras de sangre fueron obtenidas en el Dpto. de Enfermería de los Centros Escolares y trasladadas hacia el hospital Municipal Docente "27 de Noviembre" donde fueron centrifugadas y conservadas hasta el traslado al Centro Nacional de Genética Médica en Ciudad Habana, manteniendo los

principios de bioseguridad, sellaje, derramamiento y conservación de cadena de frío para evitar errores en la veracidad del estudio.

Obtenidos los resultados del 1er diagnóstico (1<sup>era</sup> Intervención) se procedió a la información a padres, madres o tutores acerca de los resultados en general y se efectuó un nuevo contacto con aquellos que sus hijos e hijas resultaron No Seroprottegidos, a los cuales se les aplicó un refuerzo vacunal de Heberbiovac-HB. (10 µg) dosis Pedátrica por vía IM y (20µg) por vía IM dosis de adulto para las madres registradas como portadoras del VHB que resultaron HBsAg negativo, las cuales tenían 1 año de aplicada la vacuna anti-hepatitis B. Estrategia de vacunación orientada en la Provincia de Pinar del Río para la población < 60 años que fue cumplimentada en el año 2003, para el refuerzo vacunal se utilizó un sólo lote de vacunas Heberbiovac - HB. (3C521/0) Fecha de vencimiento (9/2006). Tomado del vacunatorio municipal (2<sup>da</sup> Intervención).

A los 15 días se realizó la extracción sanguínea con igual procedimiento y el mismo equipo de trabajo, (3<sup>era</sup>.Intervención) seguidamente a los que resultaron No Seroprottegidos se les aplicó un 2<sup>do</sup> refuerzo vacunal con el mismo lote de vacuna, dosis y vía de administración, pasado 30 días se les realizarón los análisis de evaluación de concentraciones de Anti-HBs, donde se comprobó el incremento a la categoría de seropttegidos, de esta forma quedaron protegidos el 100% de los niños, niñas y madres que formaron parte de la investigación.

## Anexo 2.

# Estrategia Intervencional

## Personal de Salud y Educación

### Estrategia No.1

Implementación de la Investigación

**Propósito:**

Mejorar lo que se hace

**Mediante:**

- Educación sanitaria
- Acciones de salud
- Base analítica

### Estrategia No.2

Evaluación de los resultados

**Propósito:**

Incorporar lo nuevo a

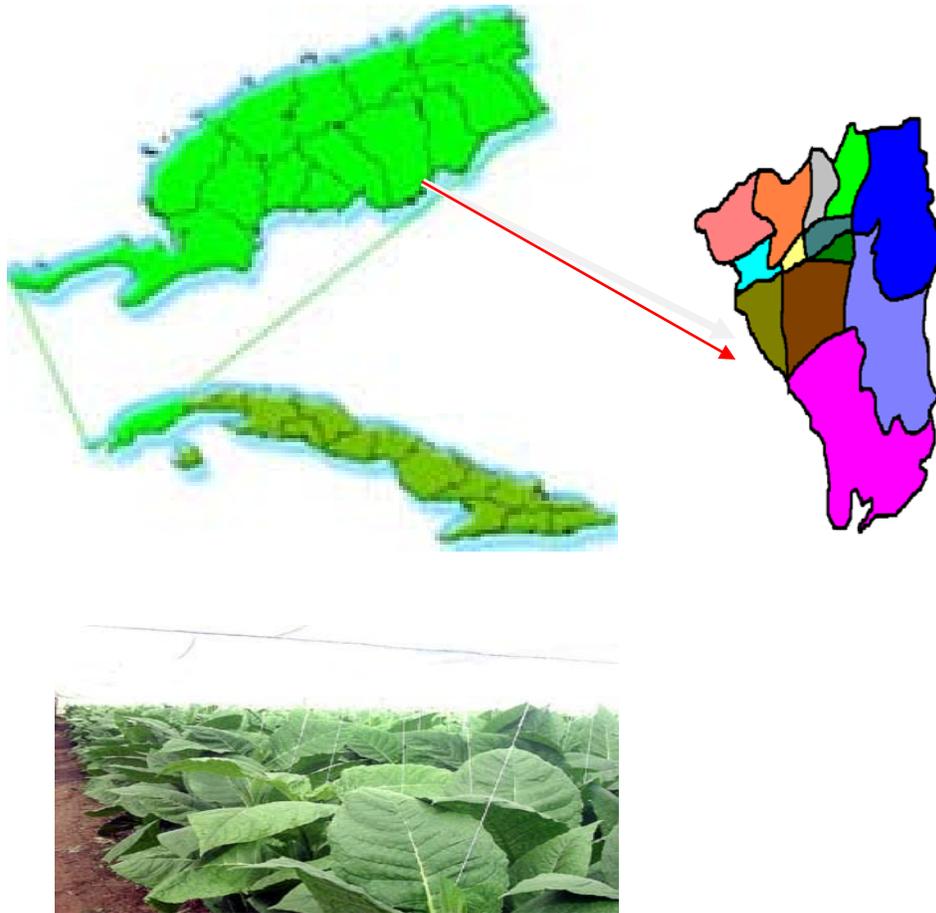
Lo que se hace

**Mediante:**

- Sesiones bibliográficas
- Generalización de resultados



- **Evaluar la inmunogenicidad y durabilidad de la vacuna cubana recombinante antihepatitis B a los 10 años de aplicada.**
- **Mejorar la calidad de vida poblacional.**



- **EXTENSIÓN TERRITORIAL: 11 111,9 Km.**
- **POBLACIÓN: 87 853 habitantes**
- **POBLACIÓN simple de 10 años 1 001 (Año 2004)**

**Figura 1. Ubicación geográfica. Consolación del Sur**

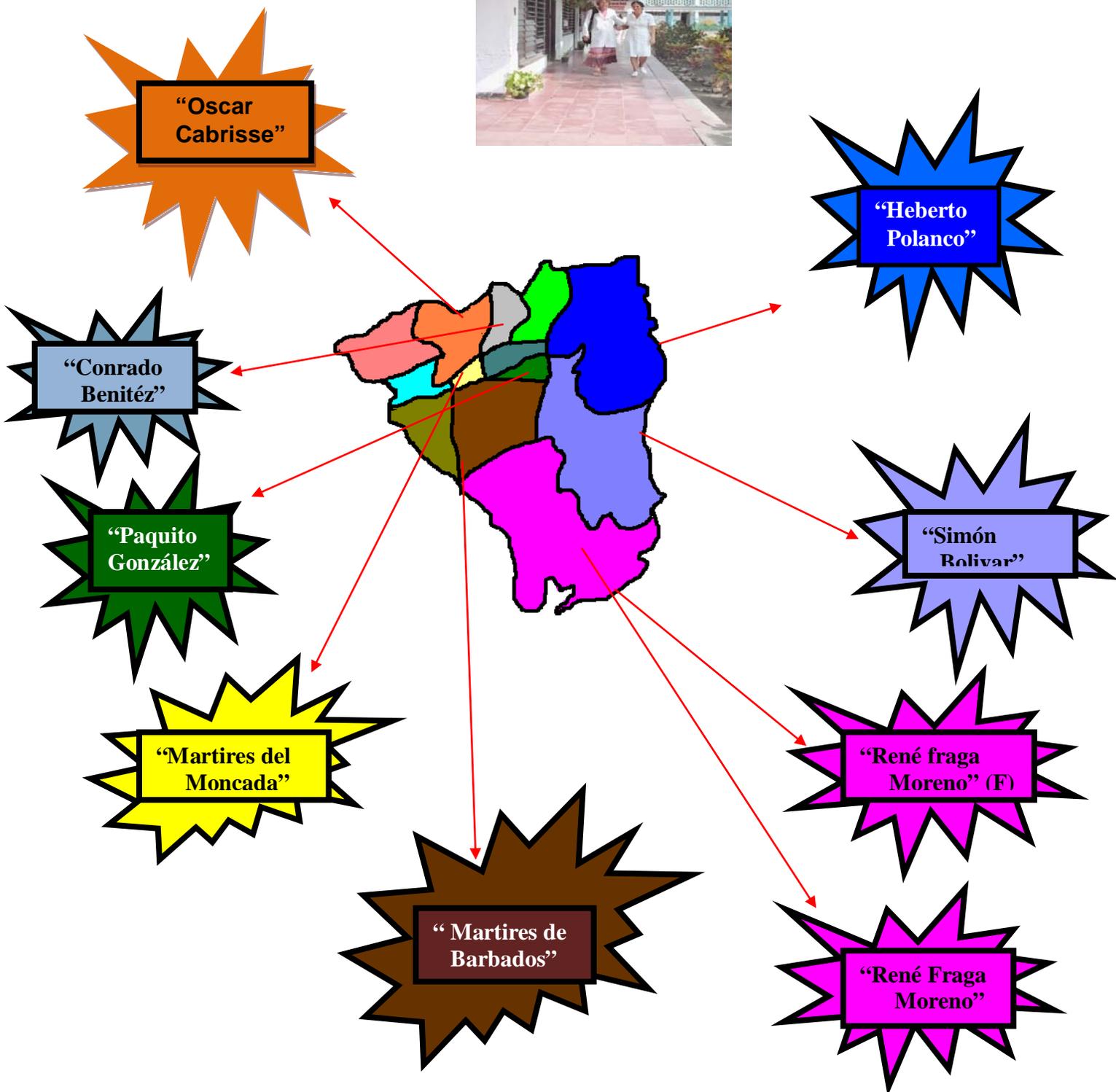


Figura 2. Centros escolares. Consolación del Sur

## **ANEXO 3**

### **EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **INFORMACIÓN PRELIMINAR**

##### **EL COSTO DE INMUNIZAR A UN NIÑO.**

La inclusión de las vacunas contra la hepatitis B y el Hib aumenta el costo sólo de la vacuna hasta US\$ 7-13 por niño (no se incluyen los gastos de administración y material de inyección) en el mundo en desarrollo. Cuando se incluye la administración de la vacuna, los costos se elevan a unos US\$ 20-40 por niño. Encontrar formas de introducir vacunas más costosas como las vacunas contra la hepatitis B y el Hib, que pueden aumentar enormemente los costos de los programas nacionales de inmunización, se ha convertido en un reto considerable para los países de bajos ingresos y los organismos sanitarios internacionales. Con las numerosas vacunas nuevas que, según las previsiones, estarán disponibles en un futuro cercano, los aspectos de la financiación y la sostenibilidad financiera cobrarán aún más importancia <sup>(112)</sup>.

El costo de la vacuna de hepatitis B ha disminuido debido a las economías del escalado, producción local de vacunas, competencia entre los productores de vacunas, y descuentos obtenidos por la Organización Mundial de la Salud por la venta a granel que permite a muchos países en desarrollo comenzar programas de vacunación contra hepatitis B. En 1993, un Informe de Desarrollo del Banco Mundial declaró que la adición de la vacuna de hepatitis B al PAI es la intervención más rentable en cuidados preventivos en países en vías de desarrollo <sup>(86,87)</sup>.

**Gastos:**

<b>A. Personal con carga al Proyecto. Gastos por Salario</b>							
Investigadores							
1.Emilia Rosa Reiumont		2.Antonio M. González Griego		3.Victoria Ramírez Abajés		4.José G. Sanabria Negrín	
No.		1	2	3	4	Total	
Categoría profesional		Lic. Enfermería	Dr. En Medicina	Dra. En Medicina	Dr. En Medicina	4	
Semanas de Duración		96	96	96	96	96	
Horas semanales		8	2	2	2	14	
Duración en horas		768	192	192	192	1344	
Salario		535.00	780.00	711.00	740.00	2766.00	
Tarifa horaria		2.78	4.06	3.70	4.06	14.55	
Salario Básico ( horas)		2135.04	779.52	710.40	373.52	3998.98	
Salario Complementario		9.09 % vacaciones	194.07	70.85	64.57	33.95	363.44
		12% S. Social	279.49	102.04	92.99	44.82	519.34
Total		2608.60	952.41	867.96	452.29	4881.26	

<b>B. Gastos por Materiales y Recursos</b>		
Descripción	Moneda nacional (MN)	Moneda Librementemente Convertible (MLC)
Material Gastable		
E Q U I P A M I E N T O	Reactivos	2 230.00
	Vacunas Heberbiovac-HB	524.16
	Jeringuillas	100.00
	Algodón	20.00
	Ligadura	5.00
	Viales	20.00
	Plumones	1.00
	Gasolina	500.00
	Alcohol	20.00
	Cinta de impresora	5.00
Viajes y Dietas		550.00
Otros gastos		
Papel		20.00
Lapiceros		10.00
Total		1629.16
		2376.00

<b>B<sub>1</sub> Depreciación de Equipos (0,66% x mes)</b>				
Equipos	Valor unitario MLC (\$)	Depreciación mensual	Total de meses a evaluar	Total depreciación (MLC)(\$)
Computadora	1 000.00	6.60	6	39,60
Impresora	200.00	2.64	6	15.84
Centrífuga	2000.00	13.20	3	39.60
Lector de Elisa	2000.00	13.20	3	39.60
Lavador	2000.00	13.20	3	39.60
<b>Total</b>	<b>9 400.00</b>	<b>62.04</b>	<b>21</b>	<b>174.20</b>

<b>C. Gastos Directos (A + B)</b>		
Descripción	MN	MLC
A	4881.26	
B	1629.16	2376.00
Total	6510.42	2376.00

<b>D. Gastos Indirectos (Coeficiente 10% Gastos Directos)</b>	
MN	MLC
	651.04

<b>E. Total del Presupuesto Solicitado (C + D)</b>						
Descripción	Años 2004-2005		Años 2006-2007		Total	
	MN	MLC	MN	MLC	MN	MLC
Presupuesto por gastos directos	3255.21	1188.00	3255.21	1188.00	6510.42	2376.00
Presupuesto por gastos indirectos	325.52		325.52		651.04	
Total	3580.73	1188.00	3580.73	1188.00	7161.46	2376.00

Total del Presupuesto utilizado para la Investigación:

**MN = 7161.46**

**MLC = 2376.00**

## **BENEFICIOS**

- Implementación de una Investigación en Sistemas y Servicios de Salud que dio cumplimiento a directrices trazadas en las Proyecciones del Ministerio de Salud Pública en Cuba hasta el año 2015.
- Utilización de los Consejos Populares como estructura administrativa del Estado poniendo en práctica un estudio estratégico intersectorializado donde el 100% de las acciones tuvieron un enfoque holístico.
- Reducción de los gastos hospitalarios y en los servicios de APS.
- Reducción de los gastos por seguridad social.
- Contribución al mantenimiento de una familia sana.
- El estudio puso en práctica la vinculación docencia, asistencia e investigación en dos Policlínicos Universitarios que cumplen con la universalización de la

enseñanza que permitió diagnosticar individuos hiporrespondedores; y mediante esquemas selectivos convertirlos en protegidos e hiperrespondedores; lo cual a juicio del colectivo de investigadores constituye un modelo inmunoepidemiológico contemporáneo, que se está implementando en el Centro Nacional de Genética Médica con marcadores del Sistema Mayor de Histocompatibilidad.

- En los individuos que alcanzaron niveles de anti-HBs < 10 UI/L con la aplicación del refuerzo vacunal el 100% resultaron protegidos contra el virus de la hepatitis B, Logrando con el procedimiento mejoramiento en la calidad de vida de los pesquisados.
- Los resultados pueden ser generalizados a otros contextos geográficos en Cuba y en países donde se administra la vacuna Recombinante Anti-hepatitis B, de producción cubana.
- Se comprobó el cumplimiento exitoso de las acciones preventivas de salud por el personal responsabilizado en la aplicación de la vacuna anti-hepatitis B, en los servicios del primer y segundo nivel de Atención Médica en el Municipio Consolación del Sur.
- Los resultados alcanzados evaluaron longitudinalmente la calidad sostenida de la vacuna Heberbiovac- HB producida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología en Cuba.
- Se comprobó en padres, madres, tutores, niños y niñas que formaron parte del estudio la satisfacción, por la ejecución de acciones preventivas de salud que favorecen la calidad de vida individual y colectiva llevado a cabo por actores comunitarios y sociales que actuaron como objeto y sujeto del proceso investigativo.
- Las estrategias llevadas a cabo en el estudio, incentivaron en los estudiantes que apoyaron su realización, el cumplimiento de los principios éticos y se puso de manifiesto lo orientado en el proceso docente educativo, de que, los educandos deben participar en la solución de los problemas de salud de nuestro pueblo como parte de su formación integral.

## **ANEXO 4**

### **APORTE CIENTÍFICO DE LA INVESTIGACIÓN**

Se obtuvo como resultados el conocimiento de la inmunogenicidad y durabilidad mediante la realización de HBsAg y cuantificación de Anti-HBs contra el antígeno de superficie (AgsHB) a 10 años de aplicado el esquema 0-1-6 meses y 0 -1-2 y 12 meses de la vacuna Heberbiovac- HB (antihepatitis B). Se aplicó un refuerzo de Heberbiovac-HB (10µg) dosis pediátrica en los niños y niñas que resultaron No Seroprotegidos y en las madres reportadas como portadoras del VHB que fueron negativas para el HBsAg, (20µg) dosis de adulto. Obteniéndose que el 100% de los individuos estudiados quedaron en la categoría de seroproteidos y un porcentaje elevado de ellos como hiperrespondedores; además se puso de manifiesto la calidad de la vacuna, evidenciado por los resultados de HBsAg negativos en el total de niños y niñas que fueron evaluados, hijos de madres negativas para el HBsAg con esquema de vacunación aplicado en la infancia; así como los hijos e hijas de madres reportadas como positivas del VHB, sólo 1 resultó positiva para el HBsAg, por otra parte se comprobó con excelentes resultados la reacción inmunológica de respuesta secundaria posrefuerzo en madres reportadas como positivas del VHB y sus hijas e hijos, y que, en el estudio se comprobó que eran negativas para el HBsAg. Otro elemento importante que se tomó como referencias fue el de comparar la respuesta inmune de dos vacunas que se aplican en las primeras 24 horas de nacidos los niños y las niñas (BCG y Anti-hepatitis B) con esquemas y vías de administración diferentes; así como para las respuestas también difieren en sus formas de evaluarse; no obstante, se pudo demostrar estadísticamente que existió asociación. Los aportes de la investigación abren nuevos retos para la puesta en marcha de otros estudios longitudinales para esta y otras vacunas, tomando estos resultados como generalizaciones en otros contextos geográficos en el país y en otros países donde se aplica la vacuna cubana Recombinante Heberbiovac- HB. Los indicadores de seroprotección alcanzados ponen de

manifiesto que la acción más importante que se lleva a cabo para la prevención y eliminación de la hepatitis B es la vacunación, quedó demostrado que es eficaz, impacto corroborado por la durabilidad y persistencia de las concentraciones de Anti-HBs en los individuos estudiados; así como la reducción de indicadores de morbilidad y mortalidad de la enfermedad, que constituyó objeto de análisis por el grupo de investigadores para igual periodo <sup>(11)</sup>. Otro aporte científico es la factibilidad de realización del estudio con fines docentes en el personal en formación de especialización post graduada bajo la conducción de expertos pertenecientes a centros especializados, sugerencias que aparecen en las directrices (21,22,23) del Ministerio de Salud Pública en Cuba <sup>(13)</sup>, para dar cumplimiento a las Proyecciones de la Salud Pública trazadas hasta el año 2015; además el estudio puso en práctica lo sugerido por el Comandante Fidel Castro Ruz, en las conclusiones de la investigación nacional de discapacitados y cito “Las investigaciones en salud deben ir de lo individual a lo colectivo”, aspectos a tomar en consideración para elevar la cognoscibilidad de los profesionales de la salud y como resultado final elevar la calidad de vida de la población cubana y en otros países del mundo.

## **ANEXO 5**

### **APORTE SOCIAL DE LOS RESULTADOS**

El conocimiento de las características inmunológicas de la vacuna Heberbiovac-HB (antihepatitis B) a partir de su aplicación en el año 1992, ha sido comprobada por su eficacia y calidad a través de la respuesta inmune posvacunación y la medición de los indicadores de morbilidad y mortalidad de la hepatitis B, evidenciado por el decrecimiento gradual de los mismos; así como la reducción de la transmisión vertical que ha constituido una de las metas de mayor vigilancia en el control de este programa. Por lo tanto, el impacto social de esta investigación, esta basado en el conocimiento de la respuesta inmune posvacunal a 10 años de aplicado el esquema orientado en el Programa Nacional de Inmunización en Cuba en niños y niñas de 10 años, lo cual nos permitió en consecuencia con los resultados, aplicar un refuerzo de la vacuna Heberbiovac-HB (10 µg) dosis pediátrica y (20 µg) dosis de adulto, aportando registros de una excelente memoria inmunológica de respuesta secundaria en los individuos que los valores Anti-HBs resultaron < 10 UI/L. Obteniéndose mediante las intervenciones realizadas, que todos los individuos quedaron protegidos con valores de seroprotección y de ellos un gran porcentaje hiperrespondedores; además se comprobó que ninguno resultó positivos para el AgsHB, por lo que una vez más se demostró la alta inmunogenicidad de la vacuna y que, hasta los 10 años es eficaz. Estos elementos y otros hallazgos en la investigación hacen que la misma sugiera modos de actuación y la continuidad de otros estudios similares por su importancia en el accionar preventivo para la vigilancia y control de la hepatitis B.

## ANEXO 6

### DATOS PRIMARIOS

Estudio inmunológico a niños (a) vacunados con Heberbiovac-HB. ( no seroprotegidos e hiporrespondedores) Municipio Consolación del Sur. Año 2004

Escuela "Oscar Cabrisse"

No.	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
1-A	Diley de la M Flores Segui	Negativo	0	Si	161
2-A	Sergio Luis Martínez Grau	Negativo	0	Si	46
3-A	Oduardo Salgado García	Negativo	0	Si	321
4-A	Odalys Rojas Pérez	Negativo	7	Si	395
5-A	Laydelín de La C. Robaina Díaz	Negativo	4	Si	192
6-A	Sheila Albaes Romero	Negativo	4	Si	-
7-A	Carlos Cornell Martínez	Negativo	4	Si	132
8-A	Rosa Meybis Montenegro Pérez	Negativo	0	Si	132
9-A	Yanaray Ferro Penda	Negativo	2	Si	180
10-A	Jorge Félix Páez González	Negativo	0	Si	329
11-A	Luis Daniel Seguí Hernández	Negativo	0	Si	114
12-A	Susana Padrón Rodríguez	Negativo	0	Si	236
13-A	Félix Lázaro Belén Bello	Negativo	0	Si	18
14-A	Kiracenia Almentero López	Negativo	0	Si	122
15-A	Eduardo Gómez García	Negativo	0	Si	277
16-A	Orlando Robaina Álvarez	Negativo	0	Si	136
17-A	Erik Lázaro Toledo Hernández	Negativo	0	Si	453
18-A	Maité Remedios Campos	Negativo	0	Si	394
19-A	Milay Castillo Concepción	Negativo	0	Si	-
20-A	Yarabis Izac Pérez	Negativo	0	Si	-
21-A	Silvia María Reyes Hernández	Negativo	0	Si	311
22-A	Milagro Morera Guerra	Negativo	0	Si	112
23-A	Misleydys Menéndez Rivero	Negativo	0	Si	184

## Escuela "Paquito González"

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
24-B	Mayelin Hernández Acosta	Negativo	0	Si	223
25-B	Ernesto Romero Ávila	Negativo	0	Si	-
26-B	Sandra Socarrás Pérez	Negativo	0	Si	313
27-B	Betty Díaz Labrador	Negativo	0	Si	67
28-B	Liliana Arteaga Páez	Negativo	0	Si	364
29-B	Jorge A. Rodríguez Santana	Negativo	0	Si	415
30-B	Dianelis Gálvez Rosa	Negativo	0	Si	113
31-B	Ada L. González Galiano	Negativo	0	Si	110
32-B	Silvia E. Iglesias Gala	Negativo	0	Si	207
33-B	Maikel A. Santana Martínez	Negativo	0	Si	148
34-B	Roger Suárez Otero	Negativo	0	Si	449
35-B	Ariel Noda Malagón	Negativo	0	Si	187
36-B	Rosmery Noda Rodríguez	Negativo	0	Si	301
37-B	Dayamí Quiñones Sánchez	Negativo	0	Si	469
38-B	Vanessa Díaz Morales	Negativo	0	Si	187
39-B	Luis Cesar Lazo Lugo	Negativo	0	Si	-
40-B	Frank A. Janet Acosta	Negativo	0	Si	255
41-B	Eliana Santos Zamora	Negativo	0	Si	202
42-B	Madelaine Blanco Padrino	Negativo	0	Si	-
43-B	Yadelkís Páez Gavilán	Negativo	0	Si	292
44-B	Dayana Pérez Barrabé	Negativo	0	Si	477
45-B	Yanisleidy Reinoso González	Negativo	0	Si	116
46-B	Yarislandy Cosme Núñez	Negativo	4	Si	14
47-B	Geidy Y. Cabrera Lemus	Negativo	7	Si	204
48-B	Kemisleidy González Hernández	Negativo	0	Si	480
49-B	Ricardo Marero Caraballo	Negativo	0	Si	468
50-B	Dayana López López	Negativo	0	Si	148
51-B	Daniuska López López	Negativo	0	Si	127
52-B	Ileana Corrales Hernández	Negativo	9	Si	405
53-B	Yadel Gutierrez Rivera	Negativo	0	Si	174
54-B	Sol Marina Suarez Morera	Negativo	7	Si	285
55-B	Miguel A. Lazo Delgado	Negativo	0	Si	128
56-B	Jesus Borrego Murillo	Negativo	0	Si	137
57-B	Yerandy Almora Peña	Negativo	0	Si	233
58-B	Adisaday Pedroso Vargas	Negativo	0	Si	113
59-B	Luis D. Peña Martínez	Negativo	7	Si	248
60-B	Ivon D. Rabeiro Martínez	Negativo	8	Si	543
61-B	Yusniel Reyes Hernandez	Negativo	0	Si	185
62-B	Yamilka Alvarez Crespo	Negativo	0	Si	179

## Escuela “Conrado Benítez”

No.	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
63-C	César L. Ortega Hernandez	Negativo	0	Si	147
64-C	Yarisleydis Concepción Borroto	Negativo	0	Si	49
65-C	Elisenier Vazquez Cardentey	Negativo	0	Si	509
66-C	Carlos I. Gonzales Sanjudo	Negativo	0	Si	17
67-C	Lieter Balladares Perez	Negativo	0	Si	14
68-C	Liosdany A. Gallardo Hdez.	Negativo	0	Traslado	-
69-C	William R. Yero Sanchez	Negativo	0	Traslado	-
70-C	Lázaro Perez Labrador	Negativo	0	Si	40
71-C	Mario C. Rodriguez Travieso	Negativo	0	Si	169
72-C	Lida M. Calzadilla Rodríguez	Negativo	0	Si	10
73-C	Lazara B. Sánchez Acosta	Negativo	0	Si	81
74-C	Elianis Carreño Núñez	Negativo	0	Si	-
75-C	Lazara B. Marques Pérez	Negativo	0	Si	-
76-C	Frank A. Carrazco Rivera	Negativo	0	Si	126
77-C	Yoel A: Galván Rodríguez	Negativo	0	Si	63
78-C	Daniel Dueñas Martines	Negativo	0	Si	335
79-C	Arlen de la C. Martínez Echevarria	Negativo	0	Si	-
80-C	Dairon D.. Rodríguez Gato	Negativo	0	Si	261
81-C	Osmany Reyes Gavilán	Negativo	0	Si	35
83-C	Jouseiny Hernández Calderin	Negativo	0	Si	-
83-C	Yasbel Benítez Rivero	Negativo	0	Si	179
84-C	Jorge E. Matias Torres	Negativo	0	Si	179
85-C	Elayqui Amador Milian	Negativo	0	Si	-
86-C	Janet Alvarez Hernández	Negativo	0	Si	119
87-C	Manuel A. Felipe Ramirez	Negativo	0	Si	107
88-C	Yurisleydis Amador Acosta	Negativo	0	Si	-
89-C	Maray Martinez Maqueira	Negativo	0	Si	186
90-C	Lázaro M. Márquez Castillo	Negativo	0	Si	85
91-C	Adrián Placencia Ramírez	Negativo	0	Si	116
92-C	Nadíl E. Castillo Contreras	Negativo	0	Si	253
93-C	Ángel R. González Acosta	Negativo	0	Si	179

### Escuela “Mártires de Barbados”

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
94-D	Reinier Martínez Marques	Negativo	0	Si	131
95-D	Rafael Rodríguez Vázquez	Negativo	0	Si	93
96-D	Carlos A. Ortega Lacher	Negativo	2	Si	67
97-D	Daniel J. Guzmán Lozano	Negativo	6	Si	99
98-D	Eduardo Venereo Hdez	Negativo	2	Si	39
99-D	Greisy García Nuñez	Negativo	7	Si	221
100-D	Dariel Pozo Leal	Negativo	0	Si	176
101-D	Daniel Pozo Leal	Negativo	0	Si	159
102-D	Javier Labrador Glez	Negativo	0	Si	35
103-D	Mirianna Rodríguez García	Negativo	6	Si	199
104-D	Danisly de la C. Valdés Rabel	Negativo	7	Si	140
105-D	Yaimi Menas Martínez	Negativo	7	Si	59
106-D	Lazaro Agüero Diaz	Negativo	0	Si	169
107-D	Odelmis Murillo Peña	Negativo	0	Si	109
108-D	Addalis Rodríguez Blanco	Negativo	5	Si	65
109-D	Marcos Rodríguez Almora	Negativo	0	Si	380
110-D	Diana L. Rodríguez lezcano	Negativo	0	Si	167
111-D	Pedro P. Rivero Garcia	Negativo	0	Si	157
112-D	Pedro J. Alonso Rodriguez	Negativo	0	Si	157
113-D	Andres Alvarez Barrera	Negativo	0	Si	163
114-D	José R Acosta Noval	Negativo	0	Si	108
115-D	Lucimar Vidal Hernandez	Negativo	0	Si	109
116-D	Orlando Rodriguez Garcia	Negativo	0	Si	467
117-D	Alejandro A. Hdez Acosta	Negativo	7	Si	68
118-D	Leandro J. de la Cruz Gato	Negativo	0	Si	484
119-D	José C. Hdez Hdez	Negativo	0	Si	-
120-D	Raúl Valiñas Rodríguez	Negativo	0	Si	47
121-D	Joel A. Alonso Diaz	Negativo	0	Si	159
122-D	Luis A. Silva Hernandez	Negativo	0	Si	132
123-D	Dailan Padron Ortega	Negativo	0	Si	98
124-D	Luis E. Pinelo Almora	Negativo	0	Si	149
125-D	Jose R. Gallardo Toledo	Negativo	0	Si	49
126-D	Leyda Ferreiro Rodriguez	Negativo	0	Si	-
127-D	Lázaro Quesada Rabeiro	Negativo	0	Si	174
128-D	Víctor L. Alvarez Hdez	Negativo	0	Si	96
129-D	Beatriz Velazco Garcia	Negativo	0	Si	127
130-D	Lazara A. Fdez Garcia	Negativo	0	Si	-
131-D	Elier Glez Santana	Negativo	0	Si	68
132-D	Rafael B. Requena Hernandez	Negativo	0	Si	10
133-D	Jesús E. De la Cruz Calzadilla	Negativo	56	Si	56
134-D	Marite Calzada del Llano	Negativo	23	Si	23

### Escuela "Heberto Polanco"

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
135-E	Jorge L. Estrada López	Negativo	7	Si	210
136-E	Claudia Y. Rodríguez García	Negativo	4	Si	122
137-E	Joel Pelaez Acosta	Negativo	7	Si	83
138-E	Diamelis Pérez Glez	Negativo	5	Si	81
139-E	Leonel A. Lezcano Pérez	Negativo	0	Si	48
140-E	Osmani Contreras Santa Cruz	Negativo	7	Si	136
141-E	Antonio Esquivel Blanco	Negativo	7	Si	152
142-E	Yamelys Hernandez Rodríguez	Negativo	0	Si	104
143-E	Marisleidy Arteaga Gallardo	Negativo	3	Si	-
144-E	Idael Garcia Breto	Negativo	7	Si	150
145-E	Yanisleidy Vegas Peña	Negativo	7	Si	116
146-E	Raydemis Prieto Milian	Negativo	7	Si	-
147-E	Raicely Ordaz Malagon	Negativo	0	Si	-
148-E	Yanibel Posada Montano	Negativo	4	Si	137

### Escuela "René Fraga Moreno"

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
149-F	Ana M. Fernandez Cardentey	Negativo	0	Si	-
150-F	Alejandro Amador Perez	Negativo	0	Si	95
151-F	Oniel Peguero Diaz	Negativo	0	Si	181
152-F	Yisdel R Rivero Blanco	Negativo	0	Si	50
153-F	Carlos A. Contreras Hernandez	Negativo	0	Si	69
154-F	Elvis L. Diaz Diaz	Negativo	0	Si	-
155-F	Liliana Amador Arrastia	Negativo	6	Si	176
156-F	Carlos R. Cardentey Amador	Negativo	8	Si	33
157-F	Yusnaiky Ramos montesino	Negativo	0	Si	69
158-F	Marislay Cuevas Ordaz	Negativo	0	Si	96
159-F	Osmel Crespo Diaz	Negativo	0	Si	118
160-F	Elianet Falcon Garcia	Negativo	0	Si	127
161-F	Melin Hernandez Garcia	Negativo	7	Si	164
162-E	Joan Pozo Mora	Negativo	5	Si	52
163-E	Yohani Estrada Pozo	Negativo	0	Si	10
164-F	Yaisel Amador Contreras	Negativo	0	Si	106
165-F	Soneivis Blanco Betancourt	Negativo	5	Si	-
166-F	Yaudiel Glez Amador	Negativo	3	Si	-
167-F	Yusniel Ordaz Ramos	Negativo	4	Si	58
168-F	Yaineris Mendoza Galvez	Negativo	4	Si	99
169-F	Ariel Ballona González	Negativo	2	Si	169
170-F	Leidenia Chacon Matias	Negativo	4	Si	50
171-F	Yohandy Sahavedra Amador	Negativo	0	Si	104
172-F	Lazara J. Diaz Blanco	Negativo	7	Si	48
173-F	Liosvany de la C. Alvarez Glez	Negativo	0	Si	104

## Escuela “René Fraga Moreno”

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
174-G	Lazara L. Galvez Pedroso	Negativo	0	Si	187
175-G	Osmel Alonso Ramirez	Negativo	0	Si	159
176-G	Adis Y. Martinez Galvez	Negativo	0	Si	38
177-G	Roxana Pozo Dominguez	Negativo	0	Si	111
178-G	Eddy S. Olivelys Mtnez	Negativo	0	Si	15
179-G	Ariel Bofil Alonso	Negativo	0	Si	-
180-G	Oswaldo L. Vento Diaz	Negativo	0	Si	290
181-G	Lazara Y Garcia Mir	Negativo	0	Si	246
182-G	Diony Cordero Diaz	Negativo	0	Si	466
183-G	Luis A: Gomez Maqueira	Negativo	0	Si	233
184-G	Carlos L. Acosta Ramos	Negativo	0	Si	31
185-G	Ondiel Acosta Maqueira	Negativo	0	Si	-
186-G	Rosney Gomez Garcia	Negativo	0	Fallecido Accidente	-
187-G	María C. Leal Gonzalez	Negativo	0	Si	115
188-G	Lazara M. Peña Leal	Negativo	0	Si	116
189-G	Laisey Diaz Falcon	Negativo	0	Si	415
190-G	Drianisleidy García Ordaz	Negativo	0	Si	68
191-G	Yenisleidy Paz Ramos	Negativo	0	Si	411
192-G	Luis A Romero Pérez	Negativo	0	Si	143
193-G	Lazaro J. Sanjudo Romero	Negativo	0	Si	541
194-G	Griselia Amador Pérez	Negativo	0	Si	274
195-G	Yaikel Rabeiro Gonzalez	Negativo	0	Si	175
196-G	Alejandro Crespo Piñera	Negativo	0	Si	131
197-G	Diurka García Gonzalez	Negativo	0	Si	287
198-G	Sulay Leal Leal	Negativo	0	Si	290
299-G	Betania Reyes Díaz	Negativo	0	Si	84
200-G	Alexis Pérez Martínez	Negativo	0	Si	192
201-G	Yaite Martínez Gonzalez	Negativo	0	Si	335
202-G	Yisel Noda Arrastia	Negativo	0	Si	96
203-G	Yosvany Ramírez García	Negativo	0	Si	296
204-G	Yosvany Pozo Gonzalez	Negativo	0	Si	161
205-G	Suramy González Leal	Negativo	0	Neoplasia Laringe	-

## Escuela “Mártires del Moncada”

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er refuerzo Vacunal	Anti-HBs	2do Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
206-H	Pablo J. García Fdez	Negativo	0	Si	303		
207-H	Renier García Martínez	Negativo	0	Si	-		
208-H	Yosmany García Ramírez	Negativo	0	Si	200		
209-H	Adogny Romero Hdez	Negativo	0	Si	96		
210-H	Arais Morera Blanco	Negativo	0	Si	200		
211-H	Mislana Contreras Malagon	Negativo	0	Si	157		
212-H	Duniel Rodríguez Carpio	Negativo	0	Si	152		
213-H	Yasleivys Benitez Cabeza	Negativo	0	Si	345		
214-H	Oscar Díaz Ramírez	Negativo	0	Si	128		
215-H	Juan A. García Perojo	Negativo	0	Si	538		
216-H	Juan M. Cabeza Valdes	Negativo	0	Si	538		
217-H	Jose M. Maqueira Morejon	Negativo	0	Si	245		
218-H	Pablo L. Suarez Rodríguez	Negativo	0	Si	21		
219-H	Yoandy Guzmán Rodríguez	Negativo	0	Si	468		
220-H	Olivian Alvarez LLanes	Negativo	0	Si	3	Si	64
221-H	Liana Herdenson Marrero	Negativo	0	Si	322		
222-H	Dananda Marqués German	Negativo	8	Si	207		
223-H	José L. Barrietavilla Pérez	Negativo	0	Si	119		
224-H	Luis G. Naranjo Acosta	Negativo	0	Si	291		
225-H	Roxana Leal Mendieta	Negativo	0	Si	236		
226-H	Ilmaris Rodríguez Guzmán	Negativo	0	Si	182		
227-H	Jonay Báez Díaz	Negativo	0	Si	364		
228-H	Maidalys Pi Meraya	Negativo	0	Si	164		
229-H	Joel Caballero Santos	Negativo	0	Si	26		
230-H	Maikel Bravo Brito	Negativo	0	Si	193		
231-H	Yusleinis Fdez Silva	Negativo	0	Si	212		
232-H	José A. Romero Palacios	Negativo	0	Si	78		
233-H	Yordanis Hdez Rivero	Negativo	0	Si	2	Si	48
234-H	Carlos del J. Salgado Dorta	Negativo	0	Si	265		
235-H	Mayelin Guerra González	Negativo	2	Si	49		

### Escuela "Simón Bolívar"

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
I-236	Martha Pedroso Pérez	Negativo	0	Si	225
I-237	Caridad Romero Pedrosa	Negativo	0	Si	24

### Hijos de madres notificadas como portadoras de hepatitis B

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
1	Mario L. Zamora Medina	Negativo	0	Si	258
2	Maria de la C. Contreras Silva	Negativo	0	Si	425
3	Roxana G. Arteaga Alvarez	Positivo	0	-	
4	Eneisi Gómez Díaz	Negativo	0	Si	288
5	Julian A. Rodríguez Valido	Negativo	0	Si	123

### Madres notificadas como portadoras de hepatitis B.

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
1	Odalys González Díaz	negativo	0	Si	368
2	Juliana Silva Quesada	Positivo	0	-	-
3	Yolanda Arteaga Mtnez	Positivo	0	-	-
4	Mirta Díaz Martínez	Negativo	0	Si	384
5	Berta Rguez Nosti	Negativo	0	Si	124
6	Daniela Rguez Miraval	Negativo	0	Si	124
7	Gloria Arteaga Rguez	Positivo	0	-	-

## ANEXO 7

### DATOS PRIMARIOS

Estudio inmunológico a niños (a) de 10 años vacunado con Heberbiovac-HB.  
(seroprotegidos e hiperrespondedores)  
Municipio Consolación del Sur. Año 2004

Escuela "Oscar Cabrisse"

No.	Nombre y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
1- A	Dayanis Peña Sánchez	Negativo	49	-	
2 -A	Jorge Alberto del Pino Núñez	Negativo	316	-	
3-A	Adiel Martínez Portales	Negativo	79	-	
4-A	Lázaro Reinier Pérez Angueira	Negativo	51	-	
5-A	Yasniel Acosta Valdez	Negativo	12	-	
6-A	Claudia Beatriz del Pino Amador	Negativo	12	-	
7-A	Carlos Alejandro Sánchez Martínez	Negativo	113	-	
8-A	Raimil Santos Castillo	Negativo	197	-	
9-A	Erik Javier Díaz Rodríguez	Negativo	101	-	
10-A	Luis Ángel Gómez Navarrete	Negativo	32	-	
11-A	Maylín Morejón Barrabeo	Negativo	33	-	
12-A	Yadira Rodríguez Pérez	Negativo	132	-	
13-A	Noel Treche Palacio	Negativo	34	-	
14-A	Lázaro Montesino Chávez	Negativo	33	-	
15-A	Susana Hoyo Alfonso	Negativo	297	-	
16-A	Dariel Guerra Acosta	Negativo	15	-	
17-A	Lázaro Grabiél Mas Estrada	Negativo	34	-	
18-A	Maikel Pedroso Santos	Negativo	20	-	
19-A	Yoel Ramos Cruz	Negativo	69	-	
20-A	Félix Lázaro Toledo Hernández	Negativo	18	-	
21-A	Rafael Díaz Martínez	Negativo	319	-	
22-A	Yosmani Acosta Valdez	Negativo	19	-	
23-A	Hanay Carballo Ramos	Negativo	85	-	
24-A	Marco Andrés Rodríguez Ramírez	Negativo	54	-	

## Escuela "Paquito González"

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
25-B	Camila I. Blanco Acosta	Negativo	16	-	
26-B	Ernesto Cordero Inauye	Negativo	23	-	
27-B	Carlos A Pita García	Negativo	23	-	
28-B	Arletys Márquez Rosa	Negativo	58	-	
29-B	Osvaldo Paez Álvarez	Negativo	18	-	
30-B	Arlety Flores Martínez	Negativo	51	-	
31-B	Romana Toledo Martínez	Negativo	18	-	
32-B	José I. Bravo González	Negativo	68	-	
33-B	Edisleidy Curbelo García	Negativo	140	-	
34-B	Dianisleidy García Hernández	Negativo	149	-	
35-B	Pedro P. García Fernández	Negativo	27	-	
36-B	Regar Usares Otero	Negativo	48	-	
37-B	Leyanis de la F. Martínez Rodríguez	Negativo	529	-	
38-B	Joel A. Crespo Blanco	Negativo	35	-	
39-B	Dayana Azulmendes González	Negativo	56	-	
40-B	Anniel Malagón Modan	Negativo	37	-	
41-B	Dayana Sierra Benítez	Negativo	90	-	
42-B	Joanel Borroto Palacios	Negativo	140	-	
43-B	Joelsis Malagón Reinoso	Negativo	43	-	
44-B	Claudia Yáñez Flores	Negativo	64	-	
45-B	María del C. Matías Martínez	Negativo	21	-	
46-B	Alejandro Hernández López	Negativo	60	-	
47-B	Celia Amaran Álvarez	Negativo	52	-	
48-B	Ariel Pedroso Noda	Negativo	10	-	
49-B	Jose A. Pacheco Vazquez	Negativo	36	-	
50-B	Dariel Murillo Martinez	Negativo	59	-	
51-B	Julio C. Fernandez Pozo	Negativo	10	-	
52-B	Beatriz Hernandez Gonzalez	Negativo	10	-	
53-B	Leidy de la M. García Rivero	Negativo	84	-	
54-B	Adrian Naranjo Torres	Negativo	13	-	
55-B	Yaimara Herrera Noda	Negativo	13	-	
56-B	Joel Gonzalez Hernández	Negativo	13	-	
57-B	Orlando Beltran Martinez	Negativo	30	-	
58-B	Yoel Millan Romero	Negativo	84	-	
59-B	Yiliam Socarras Perez	Negativo	23	-	
60-B	Maidays Milian García	Negativo	77	-	
61-B	Ana Liset Iglesia Hernández	Negativo	77	-	

## Escuela "Conrado Benítez"

No.	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
62-C	José D. Amor Falcón	Negativo	22	-	
63-C	Sandra Díaz Gato	Negativo	37	-	
64-C	Beatriz Muñoz Cruz	Negativo	94	-	
65-C	Luis R. Nuñez Pérez	Negativo	84	-	
66-C	Ángel L. Del Hoyo Álvarez	Negativo	84	-	
67-C	Yarisel Fernandez Rodriguez	Negativo	37	-	
68-C	Isairis Dominguez Sanchez	Negativo	23	-	
69-C	José I. Alvarez Cabrera	Negativo	83	-	
70-C	Ailin Urquiaga Amador	Negativo	246	-	
71-C	Osniel Alonso Rodriguez	Negativo	32	-	
72-C	Anaysa I. Garcia Madera	Negativo	51	-	
73-C	Dariel Martinez Cruz	Negativo	30	-	
74-C	Moraima Madera Leal	Negativo	30	-	
75-C	Daynet Cala Galvez	Negativo	61	-	
76-C	José M. Pozo Díaz	Negativo	24	-	
77-C	Katisleidis Gonzalez Romero	Negativo	152	-	
78-C	Dayami Sardiñas López	Negativo	128	-	
79-C	Yunisleydis marquez Peña	Negativo	16.4	-	
80-C	Sandra M. Martí nez Noda	Negativo	23	-	
81-C	Adriana Ortega Fábrega	Negativo	548	-	
82-C	Roxana Alonso de La Cruz	Negativo	351	-	
83-C	Yanelson Arteaga Acosta	Negativo	351	-	
84-C	Maíté Balestena Garcia	Negativo	134	-	
85-C	Yandy Samora Garcia	Negativo	18	-	
86-C	Yaisbel Gort Caceres	Negativo	26	-	
87-C	Yariscelys Peña Mendieta	Negativo	88.4	-	
88-C	Yusniel Mendoza Pozo	Negativo	22.4	-	
89-C	Luis E. Garcia del Pino	Negativo	378	-	
90-C	Alejandro Calvo Calderín	Negativo	231	-	
91-C	Luis I. Hernandez Veloz	Negativo	67	-	
92-C	Ángel E. Rojas Garcia	Negativo	142	-	
93-C	Ricardo Perez Herrera	Negativo	23	-	
94-C	Jeily Delgado Medina	Negativo	42	-	
95-C	Mirian C. Valdez Rodriguez	Negativo	474	-	
96-C	Claudia Ismail Dueñas	Negativo	30	-	
97-C	René J. Simón Garcia	Negativo	192	-	
98-C	Mayara Madera Sanchez	Negativo	652	-	
99-C	Lidice Gonzalez Contrera	Negativo	192	-	
100-C	Elio E. Cruz Sedeño	Negativo	177	-	
101-C	Darien Gonzáles Fernández	Negativo	29	-	
102-C	Luis A. Pérez Rivera	Negativo	14	-	
103-C	Leudan A. Gallardo Hernández	Negativo	61	-	
104-C	Ibis del C. Acosta López	Negativo	247	-	
105-C	Yoleiny Rodríguez Sánchez	Negativo	77	-	
106-C	Diana L: Vázquez Betancourt	Negativo	109	-	
107-C	Undy Sanchez Escafe	Negativo	107.2	-	
108-C	Luis A. Morejón Montano	Negativo	49	-	

## Escuela “Mártires de Barbados”

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
109-D	Kadil Valdés Rodríguez	Negativo	11	-	
110-D	Lorena Reinoso Ramírez	Negativo	13	-	
111-D	Yarier Delgado Milian	Negativo	46	-	
112-D	Iliuska de la C.Toledo Sánchez	Negativo	23	-	
113-D	Leyanis Hernandez Castillo	Negativo	16	-	
114-D	Anisleidy Medina Gomez	Negativo	29	-	
115-D	Andy G. Rodriguez Padron	Negativo	27	-	
116-D	Roxana Hernandez Alvarez	Negativo	54	-	
117-D	Laritza de la C. Perojo Martinez	Negativo	46	-	
118-D	Jorge L. Sanchez Castillo	Negativo	12	-	
119-D	Lazara M. Iglesias Mtnez	Negativo	25	-	
120-D	Lazara Misleidy Iglesias Martinez	Negativo	40	-	
121-D	Jorge L. Alvarez Pérez	Negativo	89	-	
122-D	Raúl E. Pérez Morales	Negativo	21	-	
123-D	Iraida Mesa Alfonso	Negativo	16	-	
124-D	Jorge A. González Batista	Negativo	12	-	
125-D	Suraimy Morejon Rodriguez	Negativo	50	-	
126-D	Dayan Menendez Lopez	Negativo	12	-	
127-D	Roberlandy Rivero Glez	Negativo	13	-	

## Escuela "Heberto Polanco"

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
128-E	Ada L. Díaz Monduy	Negativo	25	-	
129-E	Laura E. Amador Castro	Negativo	33	-	
130-E	Yarisel Cala malagon	Negativo	22	-	
131-E	Emilio Montano Torres	Negativo	36	-	
132-E	Mirtha B. Alonso Estrada	Negativo	20	-	
133-E	Beatriz Ferreiro Rodríguez	Negativo	15	-	
134-E	Damay Gord Rodríguez	Negativo	17	-	
135-E	Maray Paez Suarez	Negativo	17	-	
136-E	Leonis Camacho Abreu	Negativo	10	-	
137-E	Luis A. Hdez Nuñez	Negativo	10	-	
138-E	Javier A. Mesa Nuñez	Negativo	11	-	
139-E	Luis A. Mesa Jiménez	Negativo	22	-	
140-E	Jesús J. Luis Hdez	Negativo	36	-	
141-E	Mario J. Glez Hdez	Negativo	158	-	
142-E	Carlos E. Gil Gallardo	Negativo	59	-	
143-E	Mirleidy Rodríguez Díaz	Negativo	154	-	
144-E	Ibis L. Alvarez Zamora	Negativo	17	-	
145-E	Ingris Ramos Hdez	Negativo	10	-	
146-E	Ana R. Rodríguez Vidal	Negativo	236	-	
147-E	Doraidis Glez Menéndez	Negativo	111	-	
148-E	Adrián Mesa Martínez	Negativo	33	-	
149-E	Yanisleidy Peña Arebalo	Negativo	13	-	
150-E	Rodnaya Contreras Gómez	Negativo	10	-	
151-E	Anay Quintana More	Negativo	21	-	
152-E	Lazaro Y. Díaz Carballo	Negativo	11	-	
153-E	Yanquiel Torres Ramos	Negativo	12	-	
154-E	Alexey Pedroso Barrios	Negativo	50	-	
155-E	Yohania M. Ramos Pita	Negativo	13	-	
156-E	Lazara D. Torres Lopez	Negativo	13	-	
157-E	Reinaldo Concepción Rodriguez	Negativo	15	-	
158-E	Orlando Rodríguez Pérez	Negativo	53	-	
159-E	Luis A. Acosta Remedios	Negativo	61	-	
160-E	Pedro C. Recio Domínguez	Negativo	173	-	
161-E	Yuleicy Carpio Hdez	Negativo	45	-	
162-E	Rosmery Rodriguez Leal	Negativo	13	-	
163-E	Lisanay Vázquez Pérez	Negativo	17	-	

## Escuela “René Fraga Moreno”

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
164-F	Yamai González Morales	Negativo	50	-	
165-F	Yaimara Calvez Silva	Negativo	14	-	
166-F	Yenisleidy Bencomo Castillo	Negativo	11	-	
167-F	Jose L. Acosta Contreras	Negativo	16	-	
168-F	Andy M. Villafranca Collazo	Negativo	27	-	
169-F	Vaisel Romero santos	Negativo	59	-	
170-F	Rosaini Hdez Iglesias	Negativo	30	-	
171-F	Yanaisa Perez Borges	Negativo	46	-	
172-F	Roselia Reyes Ordaz	Negativo	30	-	
173-F	Duanis Perez Ordaz	Negativo	10	-	
174-F	Dayana Rodríguez Cardentey	Negativo	12	-	
175-F	Claudia Cardentey Peñate	Negativo	84	-	
176-F	Duanis Y. Espinosa Gil	Negativo	23.4	-	
177-F	Sarahi Sanchez Rojas	Negativo	11	-	
178-F	Yuleisis Sanjudo Urquiagas	Negativo	10	-	
179-F	Adrian Ordaz Pedroso	Negativo	242	-	
180-F	Mario L. García Fuentes	Negativo	62	-	
181-F	Leandro Arratia Rodríguez	Negativo	15	-	
182-F	Liusbel Pedroso Alvarez	Negativo	20	-	
183-F	Ariatne Hdez Alvarez	Negativo	18.4	-	
184-F	Elisabet Contreras Salgado	Negativo	33	-	
185-F	Rihart Rua LLanes	Negativo	37	-	
186-F	Yohania González Leal	Negativo	51.3	-	
187-F	Yury L. Maqueiras Lopez	Negativo	172	-	
188-F	Eriel contreras Domínguez	Negativo	13	-	
189-F	Marcos L. Glez Venereo	Negativo	11	-	
190-F	Elena Arrastia Perez	Negativo	41	-	
191-F	Doris E Naranjo Rojas	Negativo	12.3	-	
192-F	Ireleys del J. Diaz Corrales	Negativo	51	-	
193-F	Luis M. Diaz Diaz	Negativo	10	-	
194-F	Alejandro Gord Amador	Negativo	54	-	
195-F	Yanisela González Medina	Negativo	10	-	
196-F	Yariel Reyes Suarez	Negativo	10		
197-F	Luis A. Benitez González	Negativo	21	-	
198-F	Arlenis Leal Lopez	Negativo	12	-	
199-F	Liset Girao Reyes	Negativo	26	-	
200-F	Yoslandy Leal Martinez	Negativo	14	-	
201-F	Yanisleidy González Valle	Negativo	25	-	
202-F	Yasmany Peña Reyes	Negativo	29	-	
203-F	Yaniela Medina Garcia	Negativo	26	-	
204-F	Yarisel Peña Diaz	Negativo	37	-	

## Escuela “René Fraga Moreno”

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
205-G	Dilian Dopico Ruiz	Negativo	27	-	
206-G	Yeldenys Fdez Ramirez	Negativo	24	-	
207-G	Angelo Alvarez Dominguez	Negativo	25	-	
208-G	Marelys Llanes Medina	Negativo	47	-	
209-G	Daniel Castillo Ramos	Negativo	156	-	
210-G	Eliane Acosta Contreras	Negativo	12	-	
211-G	Osley Y. Puentes Leal	Negativo	103	-	
212-G	Malena Noda Leal	Negativo	15	-	
213-G	Sandra Girao Maqueira	Negativo	28	-	
214-G	Yisel Amador Ballona	Negativo	59	-	
215-G	Omaida Maqueira Acosta	Negativo	42	-	
216-G	Lazara Hernandez Ruiz	Negativo	86	-	
217-G	Yasmel Santos Carbo	Negativo	13	-	
218-G	Luis A: Chacon Cuevas	Negativo	25	-	
219-G	Darian Acosta Gonzalez	Negativo	37	-	
220-G	Dayan Acosta Gonzalez	Negativo	25	-	
221-G	Mislenny Gonzalez Pedrera	Negativo	10	-	
222-G	Yelina Sanchez Pedrera	Negativo	122	-	
223-G	Juan L. Guerra Ordaz	Negativo	65	-	
224-G	Glemis D. Gonzalez Girao	Negativo	98	-	
225-G	Yenisleidy Alvarez Leal	Negativo	12	-	
226-G	Evangelina Torres García	Negativo	18	-	
227-G	Anyileidy Contreras Contreras	Negativo	14	-	
228-G	Eneyda Milian Castañeda	Negativo	38	-	
229-G	Dayron Sanchez amador	Negativo	12	-	
230-G	Yerisleiny Contreras Diaz	Negativo	19	-	
231-G	Yanisey Leal Rabeiro	Negativo	11	-	
232-G	Asiel Amador García	Negativo	22	-	
233-G	Dayane Leal Pérez	Negativo	51	-	
234-G	Meiby Madrigal Pozo	Negativo	34	-	
235-G	Justo J. Peña Leal	Negativo	114	-	
236-G	Adony A. Ordaz Pedrera	Negativo	87	-	

### Escuela "Mártires del Moncada"

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er refuerzo Vacunal	Anti-HBs	2do Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
237-H	Lazara D. Marrero Díaz	Negativo	130	-			
238-H	Lisandra A. Rodríguez Herrera	Negativo	72	-			
239-H	Yasbel Rivero Ordaz	Negativo	19	-			
240-H	Roxana Alesandrine Riol	Negativo	27	-			
241-H	Ariel Otaño de Armas	Negativo	122	-			
242-H	Leydi Almirola Díaz	Negativo	14	-			
243-H	Yanisleidy Plasencia Cruz	Negativo	13	-			
244-H	Betsy Guerra Perojo	Negativo	71	-			
245-H	Rosmely Morejon Gutiérrez	Negativo	52	-			
246-H	Raúl Valdes Rodríguez	Negativo	111	-			
247-H	Yamisely Martinez Valdés	Negativo	28	-			
248-H	Lazara M. Bruguera Delgado	Negativo	22	-			
249-H	Lester J. Glez Madera	Negativo	19	-			
250-H	Roxana Rodríguez Cue	Negativo	10	-			
251-H	Daniel Marqués Glez	Negativo	10	-			
252-H	María de la C. Hdez Cruz	Negativo	32	-			
253-H	Iris Romero castillo	Negativo	46	-			

### Escuela “Simón Bolívar”

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
I-254	Rosabel Benítez Méndez	Negativo	10	-	
I-255	Laritz Mendieta Pérez	Negativo	38	-	
I-256	Misleydi Cordero García	Negativo	180	-	
I-257	Elianis Vento Arencibia	Negativo	320	-	
I-258	Ermes González Arrastia	Negativo	125	-	
I-259	Clarisel Aromas Méndez	Negativo	128	-	
I-260	Aristides Garcías Redondo	Negativo	12	-	
I-261	Elvis Alemán Prieto	Negativo	11	-	

### Hijos de madres notificadas como portadoras de hepatitis B

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
1	Luis M. Díaz González	Negativo	170	-	
2	Yosier Marques Hernández	Negativo	32	-	
3	Heidy Gutiérrez Rodríguez	Positivo	205	-	
4	Geramis García Rodríguez	Negativo	19	-	
5	Dayana Rodríguez Arteaga	Negativo	56	-	
6	Daniela Rodríguez Arteaga	Negativo	104	-	
7	Yusmani M. Ballona Yankier	Negativo	227	-	

### Madres notificadas como portadoras de hepatitis B

No	Nombres y Apellidos	HBsAg	Anti-HBs	1er Refuerzo Vacunal	Anti-HBs
1	Maribel Medina Prieto	Negativo	111	-	
2	Rosa Marques Hdez	Negativo	29	-	
3	Belkis Ruges Triana	Negativo	22	-	
4	Maria Yankiel Errate	Negativo	126	-	
5	Denia Valido Pérez	Negativo	258	-	