

# Revista de la Facultad de Medicina

Volumen 47  
Volume

Número 6  
Number

Noviembre-Diciembre 2004  
November-December 2004

*Artículo:*

## Concentración de anticuerpos en adolescentes

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Facultad de Medicina, UNAM

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

## Artículo original

## Concentración de anticuerpos en adolescentes

José Ignacio Saldaña,<sup>1</sup> Luis Emilio Salmón,<sup>2</sup> Felipe Massó,<sup>1</sup> Araceli Páez,<sup>1</sup> Elvira Varela,<sup>1</sup> Emma Rodríguez,<sup>1</sup> Luis Felipe Montaño<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dpto. Biología Celular, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

<sup>2</sup> Dpto. Pediatría, Hospital General de México, S.S., México.

<sup>3</sup> Laboratorio de Inmunología, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM.

## Resumen

El objetivo de este estudio fue el determinar la concentración sérica de anticuerpos inducida por la exposición natural al virus de la rubéola, el virus de la hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b, en adolescentes mexicanos de entre 12 y 14 años de edad, de muy baja condición socioeconómica que no habían sido vacunados. Se tomaron muestras de 195 niños que acompañaban a sus mamás y a sus hermanos a la consulta de la Unidad Ambulatoria de Pediatría del Hospital General de México. Once niños y seis niñas tenían antecedentes de rubéola y ninguno había sufrido de hepatitis o de meningitis. La concentración promedio de IgG específica para *H. influenzae* tipo b fue de  $10.17 \pm 6.81 \mu\text{g/mL}$  con una actividad bactericida promedio de  $0.44 \pm 0.08 \mu\text{g/mL}$  vs  $0.11 \pm 0.05 \mu\text{g/mL}$  (sueño de niños inmunizados). La concentración promedio de IgG específica contra rubéola fue de  $114.99 \pm 71.07 \mu\text{g/mL}$  pero 19% de los niños tenían concentraciones séricas menores a las consideradas protectoras. Sólo dos niños tuvieron anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Nuestros resultados confirmaron la necesidad de evaluar y vacunar adolescentes que no hayan recibido las vacunas contempladas como obligatorias en el esquema nacional de vacunación.

**Palabras clave:** HBV, rubéola, influenza, anticuerpos, protección inmune.

## Summary

The aim of this study was to evaluate the serum antibody concentration induced by natural exposure to Rubella virus, hepatitis B virus, and *Haemophilus influenzae* type b, in 12-14 year-old Mexican children of a very low socioeconomic background non immunized with the specific vaccines currently available. The 195 children, who were accompanying their mothers or a brother or sister to consultation for various reasons, were detected at the Paediatric Service Ambulatory Unit of Mexico's City General Hospital. Eleven males and

six females had a history of rubella, none of the children had suffered from hepatitis B or meningitis. Mean anti-Hib specific IgG antibody concentration was  $10.17 \pm 6.81 \mu\text{g/mL}$  but mean bactericidal activity of the sera was  $0.44 \pm 0.08 \mu\text{g/mL}$  versus  $0.11 \pm 0.05 \mu\text{g/mL}$  of sera obtained from HbOC immunized children. Mean anti-rubella specific IgG antibody concentration was  $114.99 \pm 71.07 \mu\text{g/mL}$  but 19% of the children had antibody levels below those considered protective. Only two children were HBsAb positive. Our results confirm the need for screening and application of vaccine to adolescents who did not receive them in their early infancy those that are now included in the national vaccine scheme.

**Key words:** HBV, rubéola, influenza, anticuerpos, protección.

## Introducción

Los anticuerpos específicos inducidos como consecuencia de la infección o el encuentro con un antígeno extraño son muy efectivos para eliminar y controlar el patógeno agresor. El desarrollo de anticuerpos específicos a través de la inmunización activa es una práctica común en los niños y al completar el esquema de vacunación por lo general asumimos que el niño/niña está razonablemente protegido por el resto de su vida, pero parece ser que nuestro concepto de “protección” se ha sobresemplificado ya que: a) la actividad funcional de un anticuerpo no depende de la concentración<sup>1</sup> sino que depende del isotipo, la región variable, la avidez del anticuerpo y el patrón de glicosilación,<sup>2-4</sup> y b) el concepto “protección” debería incluir la evaluación del contacto inmune.<sup>5</sup> Una creencia común es que la exposición natural genera inmunidad permanente mientras que la inmunidad inducida por vacunación se desvanece con el paso del tiempo.

En este estudio evaluamos la concentración sérica inducida por exposición natural contra el virus de la rubéola, el de la hepatitis B y la bacteria *Haemophilus influenzae* tipo b en adolescentes mexicanos de 12-14 años de edad que viven en condiciones socioeconómicas muy malas. Nuestros resulta-

dos demostraron que todos los adolescentes requerían del esquema completo de vacunación contra hepatitis B; que el 19% requería esquema completo contra rubéola y que todos necesitaban una dosis de refuerzo contra *H. influenzae*.

## Métodos

**Sueros.** Despues de obtener el consentimiento informado de la madre se obtuvo una muestra de 3 mL de sangre venosa de 195 adolescentes de 12-14 años de edad provenientes de un medio socioeconómico muy bajo (ingreso familiar anual menor a 1,200 dólares norteamericanos, promedio de miembros de la familia siete y promedio de escolaridad paterna/materna tercero de primaria) que acompañaban a sus hermanos y a su mamá a consulta al Servicio Ambulatorio de Pediatría del Hospital General de México. De acuerdo a la mamá ninguno de los adolescentes reclutados para este estudio había sido vacunado contra rubéola, hepatitis B o *Haemophilus influenzae* tipo b. Las muestras de sangre fueron inmediatamente centrifugadas para obtener suero, el cual fue alicuotado, marcado y guardado a -20°C.

**ELISA.** Las IgG específicas contra el polirribosilribitol fosfato (PRP) de *H. influenzae* fueron determinadas por ELISA según el método descrito por Massó y cols<sup>6</sup> utilizando un conjugado de PRP-Albúmina humana (PRP-HA) donado por D. Madore (Lederle-Praxis Biologicals, Rochester, NY) a una concentración de 1 ng/mL. El ensayo se estandarizó con un suero de referencia de la FDA de los Estados Unidos. Los anticuerpos IgG específicos contra rubéola y antígeno de superficie del virus de la hepatitis B se determinaron con ensayos comerciales (Rubazyme y AUSAB-EIA, Abbott Lab).

**Ensayo bactericida.** *Haemophilus influenzae* tipo b (World Federation of Culture Collection, código 449) fue crecida en medio de cerebro-infusión de corazón (Difco Lab.) suplementado con Hemina y NAD. La actividad bactericida dependiente de complemento fue evaluada utilizando un ensayo de bajo inóculo (ref1).  $3 \times 10^3$  log-phase Hib organismos/mL se hicieron reaccionar con diferentes concentraciones de suero inactivado por calor en presencia de suero agammaglobulinémico. Despues de incubar durante 1 h a 37°C en un baño de agitación, se sembraron alícuotas de 100  $\mu$ L en agar chocolate y se incubaron otras 18 h a 37°C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%, antes de determinar cuántas unidades formadoras de colonias existían. Los resultados se expresaron como el porcentaje de organismos muertos en presencia del complemento y de las diferentes concentraciones de suero en comparación con el del tiempo 0 en el tubo que solamente tenía complemento.

**Estadística.** La significancia de las diferencias entre concentración de anticuerpos en los diferentes grupos fue analizada mediante la prueba t de Student.

## Resultados

El grupo consistió de 101 hombres y 94 mujeres. Treinta y dos por ciento tenía 12 años de edad, 35% tenía 13 años de edad y el restante 33% era de 14 años. Once hombres y seis mujeres tenían antecedentes de haber padecido rubéola, ninguno tenía historia de hepatitis o de meningitis.

La concentración promedio de anticuerpos IgG anti-PRP específicos fue de  $10.17 \pm 6.81 \mu\text{g/mL}$ , siendo la concentración promedio en hombres de  $10.79 \pm 7.18 \mu\text{g/mL}$  y en mujeres de  $9.59 \pm 6.17 \mu\text{g/mL}$ . Para evaluar la protección específica generada por estos anticuerpos se efectuaron ensayos bactericidas con todos los sueros, utilizando como comparación 20 sueros obtenidos de niños vacunados con la vacuna conjugada HbOC cuya concentración promedio de IgG anti-PRP fue mayor a  $12 \mu\text{g/mL}$ . Los resultados mostraron que la actividad bactericida media fue de  $0.44 \pm 0.08 \mu\text{g/mL}$  en los sueros de los niños no vacunados *versus*  $0.11 \pm 0.05 \mu\text{g/mL}$  en el suero de los niños vacunados.

La concentración promedio de IgG anti-rubéola fue de  $114.99 \pm 71.07 \mu\text{g/mL}$ , siendo de  $118.94 \pm 75.57 \mu\text{g/mL}$  para hombres y  $110.79 \pm 66.51 \mu\text{g/mL}$  para mujeres; el 17 por ciento de los hombres y el 19 por ciento de las mujeres tuvieron concentraciones de anticuerpo menores a las consideradas como protectoras ( $8 \mu\text{g/mL}$ ).<sup>7</sup> El cuadro 1 muestra los resultados para cada grupo de edad.

Con la excepción de un hombre de 13 años de edad y una mujer de doce años, ninguno de los individuos de esta muestra tuvo anticuerpos IgG anti-HbsAg.

## Discusión

El análisis de la respuesta inmune a través de la exposición natural mostró que en estos adolescentes la concentración de anticuerpo contra rubéola y contra *H. influenzae* tipo b (Hib) era más elevada que las consideradas como protectoras, no así para hepatitis B en el que se observó una seroprevalencia de IgG específicas muy por debajo de lo esperado. No hubo diferencias en la respuesta, relacionadas con el género.

La concentración promedio de anticuerpos contra el antígeno inmunodominante de Hib fue de  $10.17 \mu\text{g/mL}$  que es una cifra que correlaciona adecuadamente con los resultados obtenidos en un estudio previo efectuado en infantes no inmunizados de 2-6 meses de edad<sup>6</sup> en los que la concentración promedio de anticuerpo generada por exposición natural fue de  $7.48 \mu\text{g/mL}$  ( $27.28 \mu\text{g/mL}$  en niños inmunizados). También observamos que la actividad bactericida del suero<sup>8</sup> fue menor a la encontrada en el suero de niños vacunados. La frecuencia de enfermedad invasiva secundaria a infección por Hib en niños mexicanos no vacunados es de  $21/100,000^9$  y antes de que se introdujera la vacunación se reportaba cerca de 250 casos de meningitis al año; es posible que una inci-

**Cuadro 1.** Concentración de anticuerpos anti-rubéola, anti-Hib, y anti-HBV para los diferentes grupos etarios y de género.

Edad	Sexo	n	PRB-Hib*	Rubéola*	HBV**
12	Masculino	34	9.12	65.00	.006
	Femenino	28	8.72	77.00	0.007
13	Masculino	34	8.02	58.01	0.01
	Femenino	35	10.19	61.63	0.007
14	Masculino	33	7.87	58.58	0.009
	Femenino	31	8.05	71.58	0.008

\* Resultados se expresan como  $\mu\text{g/mL}$  de anticuerpo específico; la concentración de anticuerpo que la Organización Mundial de la Salud considera como protectora es de  $1 \mu\text{g/mL}$  para PRP-Hib y  $8 \mu\text{g/mL}$  para rubéola.

\*\* Lecturas de absorbancia de 1.4 o más a 492 nm son consideradas como positivas en el ensayo para hepatitis B.

dencia tan elevada se debiera a la pobre actividad bactericida del suero de los niños no vacunados. Existen reportes que demuestran que la actividad bactericida es mayor en suero de personas vacunadas<sup>10</sup> y que esto se debe a la diferente avidez de los anticuerpos generados por vacunación.<sup>11</sup> Aunque no existen estadísticas confiables acerca de la incidencia de infecciones severas secundaria a Hib, la elevada concentración de anticuerpos específicos muestra que de manera similar a lo reportado en un estudio similar efectuado en Massachusetts en una muestra de adolescentes jóvenes sanos que tenían un índice de colonización por Hib del 15.1%,<sup>12</sup> *H. influenzae* tipo b es un patógeno bastante frecuente.

Existen reportes epidemiológicos que demuestran una correlación directamente proporcional entre la incidencia de infección por rubéola en mujeres jóvenes en edad reproductiva y el síndrome de rubéola congénita. En México donde la rubéola es endémica (19,350 casos en los primeros 4 meses de 1998 vs 8,336 en 1997)<sup>13</sup> la evaluación de la cantidad de anticuerpo inducido por exposición natural es importante, ya que diversas observaciones epidemiológicas sugieren que los brotes se suelen dar cuando los índices de susceptibilidad son mayores al 10 a 20%.<sup>14</sup> Nuestros resultados demostraron que el 19% de los adolescentes no tenían concentraciones séricas consideradas como protectoras, y que aunque adolescentes aún eran muy jóvenes.

La hepatitis B es una infección que se transmite predominantemente por vía sexual en los adolescentes. Nuestros resultados mostraron que la susceptibilidad a la infección en la población que estudiamos era mucho mayor a la esperada; para estimar la verdadera incidencia de la infección por hepatitis B, los números de casos de hepatitis B reportados (293 en este año) se deben corregir por un factor que va de entre 4 hasta 30.<sup>15</sup> Si asumimos que el joven que tuvo anticuerpos contra el HBsAg había tenido contacto con la infección previamente, la incidencia de enfermedad en esta población fue 1.02%, cifra que debe corregirse. En países de prevalencia baja o intermedia, la transmisión perinatal es la responsable

de una buena cantidad de hepatitis crónicas. Un estudio de Tanaka<sup>16</sup> mostró que el 1.4% de adolescentes mexicanos había tenido contacto con el virus de la hepatitis B, y un estudio seroepidemiológico efectuado en 10,000 mujeres embarazadas mexicanas de diversas zonas geográficas del país mostró una incidencia global de 1.65% habiendo zonas de condiciones socioeconómicas similares a las que tiene nuestra población estudio, con incidencias del 2.5%.<sup>17</sup> Los países como Estados Unidos de Norteamérica y Canadá que reportan una baja endemidad para la infección por virus de la hepatitis B y programas de inmunización con esquemas completos para los patógenos que analizamos en este estudio evalúan serológicamente a los refugiados y a los inmigrantes para tratar de controlar la incidencia de estas infecciones.<sup>18-20</sup> Los estudios serológicos para determinar la adquisición natural de anticuerpos deberían ser un fundamento para determinar la susceptibilidad y el estado de protección inmune de nuestra población y así evaluar el verdadero impacto de las inmunizaciones. No podemos menospreciar a la población de adolescentes y adultos jóvenes en las campañas de vacunación ya que la adquisición de anticuerpos por la vía pasiva no es suficiente para considerar protegida a la población.

## Referencias

1. Granoff DM, Holmes SJ, Osterblom MT et al. Induction of immunologic memory in infants primed with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1993; 168: 663-71.
2. Granoff DM, Lucas AH. Laboratory correlates of protection against *Haemophilus influenzae* type b disease. *Ann NY Acad Sci* 1995; 754: 278-88.
3. Ohlin M, Borrebaeck CAK. Characteristics of human antibody repertoires following active immune responses *in vivo*. *Mol Immunol* 1996; 33: 583-92.
4. Saulsbury FT. Alterations in the O-linked glycosylation of IgA1 in children with Henoch-Schonlein purpura. *J Rheumatol* 1997; 24: 2246-9.
5. Weinberg GA, Einhorn MS, Lenoir AA, Granoff PD, Granoff DM. Immunologic priming to capsular polysaccharide in infants immunized with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-*Neisseria meningitidis* outer membrane protein conjugate vaccine. *J Pediatr* 1987; 111: 22-7.
6. Masso F, Paez A, Arista A, Salmon L, Montaño L. Antibody response of Mexican infants to *Haemophilus influenzae* type b capsular polyribosylribitol phosphate. Differences between natural and vaccine induced (oligosaccharide-CRM197 conjugated vaccine) immunization. *Arch Med Res* 1996; 27: 539-45.
7. Leinikki PO, Shekarchi I, Dorsett P, Sever JL. Enzyme-linked immunosorbent assay determination of specific rubella antibody levels in micrograms of immunoglobulin G per milliliter of serum in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1978; 8: 419-23.
8. Amir J, Scott MG, Nahm MH, Granoff DM. Bactericidal and opsonic activity of IgG1 and IgG2 anticapsular antibodies to *Haemophilus influenzae* type b. *J. Infect Dis* 1990; 162: 163-71.
9. Villaseñor-Sierra A, Ávila-Figueroa C, Santos-Preciado JI. Impacto de las infecciones por *Haemophilus influenzae* en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 415-21.
10. Lucas AH, Granoff DM. Functional differences in idiosyncratically defined IgG1 anti-polysaccharide antibodies elicited by vaccination

- with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates. *J Immunol* 1995; 154: 4195-202.
- 11. Schlesinger Y, Granoff DM, and The Vaccine Study Group. Avidity and bactericidal activity of anti-capsular antibodies elicited by different *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Am Med Assoc* 1992; 267: 1489-94.
  - 12. Stephenson WP, Doern G, Gantz N, Lipworth L, Chapin K. Pharyngeal carriage rates of *Haemophilus influenzae*, type b and non-b, and prevalence of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* among healthy day-care children in central Massachusetts. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 868-75.
  - 13. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, No. 20, Vol. 15, Semana 20; México, 1998.
  - 14. Pebody RG, Edmunds WJ, Conyn-van Spaendonck M et al. The seroepidemiology of rubella in Western Europe. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 347-57.
  - 15. Meheus A. Risk of hepatitis B in adolescence and young adulthood. *Vaccine* 1995; 13: S31-4.
  - 16. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000; 18 Suppl 1: S17-9.
  - 17. Vázquez-Martínez JL, Coreño-Juárez MO, Montaño-Estrada LF, Atlán M, Gómez-Dantés H. Seroprevalence of hepatitis B in pregnant women in Mexico. *Salud Pública Mex* 2003; 45: 165-70.
  - 18. Francis DP. The Public's Health Unprotected: Reversing a Decade of Underutilization of Hepatitis B Vaccine. *JAMA* 1995; 274: 1242-3.
  - 19. Hayes EB, Talbot SB, Matheson ES, Pressler HM, Hanna AB, McCarthy CA. Health Status of Pediatric Refugees in Portland, Me. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 564-8.
  - 20. Yusuf HR, Mahoney FJ, Shapiro CN, Mast EE, Polish L. Hospital-Based Evaluation of Programs to Prevent Perinatal Hepatitis B Virus Transmission. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 593-7.