

Respuesta inmune rápida contra la hepatitis B mediante esquema acelerado de vacunación intradérmica

Fortino Solórzano-Santos,¹
 Leticia Pérez-de la Cruz,¹
 Sandra P. Meléndez-Blanco,²
 María Teresa
 Álvarez-y Muñoz,³
 Gloria C. Huerta-García,¹
 María Guadalupe
 Miranda-Novales,⁴
 Guillermo Vázquez-Rosales¹

RESUMEN

Objetivo: evaluar los niveles séricos de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B en personal de salud que recibió un esquema acelerado por vía intradérmica con microdosis de la vacuna recombinante.

Métodos: estudio cuasiexperimental sin grupo control en trabajadores de la salud sanos no inmunizados contra el virus de la hepatitis B. Se aplicaron tres dosis de 5 µg (0.25 mL) de vacuna intradérmica a las semanas 0, 2 y 4. Se tomó una muestra sérica de 5 mL al ingreso, 2 y 8 semanas después de iniciar el esquema. Los anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (antiHB) se cuantificaron por el método de ELISA.

Resultados: se estudiaron 51 individuos negativos para antiHB, 61 % de sexo femenino, edad promedio de 33.5 años. Después de la primera dosis 29 % mostró seroprotección (mediana de 312 mUI/mL), al final del esquema 93 % tuvo antiHB y 78 % alcanzó niveles > 10 mUI/mL.

Conclusiones: con el esquema acelerado de vacunación se alcanza seroconversión en 90 % de los individuos inmunizados. Este esquema induce una inmunidad rápida por lo que podría ser útil en posexposición.

SUMMARY

Objective: to evaluate serum antibody levels against HBV in health care workers whom received an accelerated intradermal vaccination schedule with micro doses of recombinant vaccine.

Methods: quasi-experimental study without control group, in healthy health care workers, with no previous history of immunization against HBV.

Three doses of intradermal vaccine 5 µg (0.25 mL) at time 0, 2 and 4 weeks were applied. A serum sample of 5 mL was taken at time 0, 2 and 8 weeks after the beginning of the scheme. Antibodies against HBV surface antigen (antiHB) were measured by ELISA.

Results: fifty one negative anti-HB subjects were included, 61 % female, mean of age 33 years old. After the first dose, 28 % of subjects showed seroprotection levels (a median of 312 mUI/mL). At the end of the schedule 93 % of the subjects had anti-HB antibodies, and 78 % had > 10 mUI/mL.

Conclusions: With this accelerated schedule of HBV vaccination 90 % of the subjects showed seroconversion. This scheme elicits rapid immune response and could be useful in post exposure cases.

¹Departamento de Infectología

²Departamento

de Fomento a la Salud

³Unidad de Investigación en Enfermedades

Infecciosas y Parasitarias

⁴Unidad de Investigación en Epidemiología

Hospitalaria

Hospital de Pediatría,
 Centro Médico Nacional
 Siglo XXI, Instituto Mexicano
 del Seguro Social,
 Distrito Federal,
 México

Comunicación con:
 Fortino Solórzano-Santos.
 Tel: (55) 5627 6929.
 Correo electrónico:
 fortino.solorzano@imss.gob.mx;
 solorzanof@terra.com.mx

El proyecto fue financiado
 por el Fondo de Fomento
 a la Investigación, Instituto
 Mexicano del Seguro Social
 (IMSS-2004/110)

Introducción

En el mundo cada año mueren 250 000 a 600 000 personas debido a enfermedades asociadas con el virus de hepatitis B.¹⁻³ En México, la prevalencia de portadores del antígeno de superficie (HBsAg) en la población general es menor a 0.3 %, con una prevalencia de anticuerpos contra el antígeno de superficie (antiHB) entre 1.4 y 6.38 %.³⁻⁵ Estas cifras contrastan con las informadas en estudios realizados en per-

sonal de hospitales generales (HBsAg 1.2 %, antiHB 9.7 %), lo que sugiere una mayor probabilidad de adquirir la infección durante el desempeño laboral debido a exposición accidental parenteral (lesiones con agujas y otros instrumentos punzocortantes contaminados) o por exposición de las mucosas a líquidos corporales (accidentes de pipeteo bucal, salpicaduras u otro contacto directo) provenientes de individuos HBsAg positivos.^{1,2,6,7} Se estima que el riesgo de adquirir la infección durante el desem-

Palabras clave

hepatitis B
 inyecciones intradérmicas
 vacuna contra hepatitis B
 personal de salud

Key words

hepatitis B
 injections, intradermal
 hepatitis B vaccine
 health personnel

peño profesional es cinco a 10 veces mayor que en la población general y que se incrementa entre mayor el número de años laborando en un hospital.⁶⁻⁸

Posterior a la exposición accidental al virus de la hepatitis *B* existe un periodo de incubación que varía de 40 a 120 días. Entre las estrategias de prevención de la infección se utiliza la inmunización específica con vacuna y en forma ideal más gammaglobulina. El esquema habitual de vacunación es de tres dosis intramusculares a los 0, 30 y 180 días; la dosis para el adulto es de 20 µg y para el niño es de 10 µg.^{1,3,8} Con este esquema se genera seroconversión (1 a 10 mUI/mL) en 90 a 99 % de los individuos sanos. En un estudio en trabajadores de la salud en México se encontraron títulos de seroprotección (> 10 mUI/mL) con la primera dosis en 69 %, con la segunda dosis en 81 % y con la tercera dosis en 93.7 %.⁹ La inmunización en las personas con obesidad, fumadores, con alcoholismo o de edad avanzada produce menores niveles de anticuerpos.^{10,11}

Con el esquema habitual de vacunación, el personal desarrollará niveles de anticuerpos protectores hasta la segunda dosis de vacunación. Si ha ocurrido exposición, el periodo de incubación concluirá entre la segunda y tercera dosis (40 a 120 días), lo que representa un riesgo para el individuo susceptible. Los esquemas acelerados o acortados (0, 7, 21 y 30 días; 0, 10 y 21 días; 0, 2 y 6 semanas) han sido evaluados en estudios previos que emplearon dosis estándar por vía intramuscular. Al finalizar el esquema, los niveles de seroprotección fueron de 43 y 58 %, por lo que los autores sugieren aplicar una dosis posterior y no recomiendan el esquema acelerado con dosis intramuscular estándar.¹²⁻¹⁴

Por otra parte, se ha propuesto la aplicación intradérmica de diferentes dosis (estándar, reducida o mayor) de la vacuna de hepatitis *B* en adultos y niños (sanos, no respondedores o con enfermedades crónicas) para inducir una mejor respuesta inmune.^{10,15-23} Por lo anterior, en este estudio se evaluó la respuesta seroprotectora en trabajadores de la salud que recibieron un esquema acelerado (intervalos de aplicación de dos semanas entre cada dosis), por vía intradérmica y una dosis menor (5 µg) de vacuna contra el virus de la hepatitis *B*.

Métodos

Se seleccionó personal de la salud, sano, mayor de 18 años de edad, que no recordara haber recibido inmunización contra el virus de la hepatitis *B*, adscrito a un hospital del tercer nivel de la ciudad de

México. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital.

Al personal que aceptó participar se le tomó una muestra sanguínea de 5 mL al momento de la entrevista inicial (basal), para la determinación de anticuerpos contra el antígeno de superficie (antiHB). Los sujetos con resultado positivo fueron excluidos.

Para cada caso se realizó una cédula personal de registro que incluyó los datos referentes al sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), profesión, área de trabajo dentro del hospital, reacciones secundarias, fecha y resultados de los estudios de serología.

A los sujetos con resultado negativo para antiHB se les aplicaron tres dosis de vacuna recombinante contra hepatitis *B* (Heberbiovac®, Biocen, Cuba; 10 µg/0.5 mL), 5 µg (0.25 mL) por vía intradérmica en región deltoidea al momento 0 y a los 14 y 28 días.

Además de la muestra basal, a los vacunados se les tomaron muestras sanguíneas dos y ocho semanas después de la primera dosis. Las muestras fueron centrifugadas a 8000 rpm durante 10 minutos y los sueros obtenidos permanecieron a -20 °C hasta su análisis. La determinación de antiHB se realizó por el método de ELISA (AUSAB®, Abbott Labs, Chicago Ill.). Se consideró seroconversión cuando los títulos fueron de 1 a 10 mUI/mL y seroprotección con títulos > 10 mUI/mL. Se consideró buena respuesta cuando se alcanzaron títulos > 10 mUI/mL y < 100 mUI/ml) y muy buena respuesta cuando los títulos fueron ≥ 100 mUI/mL. A los sujetos que después de la tercera dosis no alcanzaron > 10 mUI/mL se les aplicó una cuarta dosis de 10 µg por vía intramuscular a las 12 semanas. El límite máximo de detección en los ensayos fue de 1000 mUI/mL.

Se eliminaron del estudio los trabajadores que no completaron el esquema de vacunación.

Se utilizó estadística descriptiva para variables demográficas, los niveles de anticuerpos expresados en medianas a las semanas 2 y 8 se compararon utilizando la prueba de Wilcoxon y las proporciones de seroconversión a las semanas 2 y 8 se analizaron con χ^2 , considerando una diferencia significativa con $p < 0.05$.

Resultados

Durante marzo y agosto de 2006 ingresaron al estudio 76 trabajadores de la salud (46 mujeres y 30 hombres), de los cuales se excluyeron 25 por tener antiHB positivos en la muestra basal. Quedaron 51 participantes sin anticuerpos en la muestra basal. De estos, 31 fueron mujeres (61 %) y 20 hombres (39 %), con promedio de edad de 33.5 años. En cuanto a la ocupación de los

participantes se contó con 25 médicos (49 %), seis enfermeras (12 %), tres residentes (6 %), 12 empleados administrativos (24 %), dos veterinarios (4 %), dos investigadores (4 %) y un químico (2 %).

A la segunda semana de haberse iniciado el esquema de vacunación, en 16/51 (31 %) hubo respuesta a la vacuna, en 1/51(2 %) se consideró seroconversión y en 15/51 (29 %) seroprotección; de estos últimos, cuatro (7.8 %) con niveles de anticuerpos mayores a 10 mUI/mL y 11 (22 %) con más de 100 mUI/mL. La mediana de los antiHB fue de 312 mUI/mL (4 a 1000 mUI/mL) a las dos semanas y de 167 mUI/mL (1.4 a 1000 mUI/mL) a las ocho semanas.

Cuatro semanas después de la tercera dosis, 48/51 (94 %) sujetos tuvieron respuesta a la vacuna, se consideraron niveles de seroconversión en 8/51 (15 %) y niveles de seroprotección en 40/51(78 %). Por la intensidad de los niveles de anticuerpos, en 16/51 (32 %) se consideró buena respuesta a la vacuna (títulos > 10 mUI/mL y < 100 mUI/mL), en 24/51 (47 %) muy buena respuesta (títulos > 100 mUI/mL) y en ocho (15 %) pobre respuesta (1 a menos de 10 mUI/mL). Tres participantes (6 %) no respondieron al esquema de inmunización intradérmica, se les aplicó una dosis intramuscular de 20 µg, determinándose anticuerpos cuatro semanas después. No hubo diferencia significativa respecto al sexo de los participantes.

La mediana de los niveles de antiHB fue de 110 mUI/mL (0-1000 mUI/mL) en el total de individuos y de 167 mUI/mL (1.4-1000 mUI/mL) en los 47 individuos con respuesta. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa de las concentraciones de antiHB entre la segunda y octava semana del inicio de la vacunación ($p < 0.05$).

El IMC fue normal en 21/51 (41 %) de los participantes y alcanzaron 76 % de seroprotección; de los participantes con sobrepeso, 80 % tuvo niveles de seroprotección. No existieron diferencias significativas respecto al nivel de antiHB según el IMC.

En 39/51 participantes hubo reacciones locales: 39 (78 %) con prurito, 33 (66 %) con ardor durante la aplicación de la vacuna y seis (12 %) con dolor moderado. Todos desarrollaron una placa eritematosa en el sitio de la aplicación durante la primera semana posterior a la aplicación y una placa hipocrómica a las ocho semanas, la cual posteriormente desapareció. Un participante presentó reacción sistémica (fiebre).

Discusión

La aplicación de la vacuna contra el virus de la hepatitis B es un método eficaz para evitar la infección

por este virus. En diferentes estudios, la administración intradérmica de pequeñas dosis de vacuna ha mostrado despertar un rápido incremento en la concentración de anticuerpos específicos,²³⁻²⁶ habiéndose recomendado como una estrategia en sujetos no respondedores al esquema habitual de vacunación.¹⁰

En este estudio, aproximadamente 30 % de los sujetos en los que se aplicaron microdosis intradérmicas alcanzaron niveles seroprotectores después de dos semanas de aplicada la primera dosis y casi 80 % en la tercera dosis, es decir, entre las semanas 4 a 8 posvacunación. La segunda medición de anticuerpos correspondió al periodo de incubación más corto del virus de la hepatitis B, por lo que se esperaba una elevada eficiencia en la protección rápida en personal expuesto en forma accidental al virus. La mediana de anticuerpos séricos específicos lograda al final del esquema rápido fue lo suficientemente elevada para garantizar una inmunidad prolongada en 80 % de los sujetos. Con la finalidad de mantener en forma más prolongada los niveles de anticuerpos es probable que en estos individuos se requiera la aplicación de una cuarta dosis seis meses después de la primera.

Según algunos informes, las células dendríticas del sistema inmune presentes en la piel desempeñan un papel importante en la respuesta rápida y sostenida, sin embargo, deberá valorarse la aplicación de un refuerzo intramuscular o por la misma vía intradérmica al final del esquema para garantizar una inmunidad por varios años.^{15,27,28} El momento de la revacunación con estos esquemas no está totalmente definido, aunque se sugiere que sea semejante a lo propuesto para el esquema estándar; se ha descrito que en dentistas a quienes se les aplicaron microdosis de la vacuna, 82 % conservaba niveles séricos de seroprotección ocho años después de la inmunización.^{29,30}

Aunque no fue el objetivo de este estudio, los costos de la vacuna se reducen al utilizarse dosis bajas del inmunógeno, lo cual puede ser de utilidad en los países en desarrollo.

Consideramos que para la aplicación de los resultados del presente estudio existe la limitación parcial del tamaño de la muestra. Se decidió no incluir un grupo de comparación con el esquema intramuscular ya que existe información que muestra que esquemas acelerados por esta vía con dosis estándar generan una respuesta protectora menor a la que se encontró en este trabajo.¹²⁻¹⁴

Los trabajadores de la salud no inmunizados previamente que sufren accidentes con objetos punzocortantes contaminados con productos sanguíneos requieren un esquema de inmunización rápida que produzca inmunidad efectiva. Con el esquema habitual de vacunación, entre la aplicación de la segunda y tercera dosis queda un lapso en el que queda incluido el periodo de incubación, por lo que en la profilaxis posexposición se requiere evaluar alternativas que garanticen una rápida y eficaz respuesta inmune a la vacunación. Los resultados permiten sugerir este esquema acelerado con microdosis, como una estrategia para elevar el grado de protección de los trabajadores de la salud sin inmunización previa que puedan sufrir exposición accidental al virus de la hepatitis B. Este esquema probablemente pueda ser útil en personas con alto riesgo que requieran una rápida protección.

Referencias

1. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:196-204.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination, 2003. *MMWR* 2003;52(36): 868-870. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5236a5.htm>

3. Román S, Panduro A, Aguilar-Gutiérrez Y, Maldonado M, Vázquez-Vandyck M, Martínez-López E, et al. A low steady HBsAg seroprevalence is associated with a low incidence of HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systematic review. *Hepatol Int* 2009;3 (2):343-355.
4. Chiquete E, Sánchez LV, Becerra G, Quintero A, Maldonado M, Panduro A. Performance of the serologic and molecular screening of blood donations for the hepatitis B and C viruses in a Mexican transfusion center. *Ann Hepatol* 2005; 4(4):275-278.
5. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000;18(Supl 1): S17-S19.
6. Kershenobich D, Hurtado R, Collawn C, Bobadilla J, Cabrera G, Borovoy J, et al. Seroprevalence of viral markers of hepatitis B among health professionals. Multicenter study in Mexico. *Rev Invest Clin* 1990;42(4):251-256.
7. Flores-Calderón J, Álvarez-Muñoz MT, Bustamante-Calvillo ME, Vázquez-Rosales G, Reyes-Morales H. Prevalencia de marcadores serológicos para el virus de la hepatitis B en el hospital pediátrico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51(2):99-104.
8. Roome AJ, Walsh SJ, Carter ML, Hadler JL. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA* 1993;270(24):2931-2934.
9. Navarrete-Navarro S, Álvarez-Muñoz MT, Bustamante-Calvillo ME, Vallejo-Aguilar OJ, Muñoz O, Santos-Preciado JI, Ávila-Figueroa C. Protection of health personnel against hepatitis B by DNA recombinant vaccine. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992;49(1):739-742.
10. Playford EG, Hogan PG, Bansal AS, Harrison K, Drummond D, Looke DF, et al. Intradermal recombinant hepatitis B vaccine for healthcare workers who fail to respond to intramuscular vaccine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(2):87-90.
11. Margolis HS, Presson AC. Host factors related to poor immunogenicity of hepatitis B vaccine in adults. *JAMA* 1993;270(24):2971-2972.
12. Connor BA, Blatter MM, Beran J, Zou B, Trofa AF. Rapid and sustained immune response against hepatitis A and B achieved with combined vaccine using an accelerated administration schedule. *J Travel Med* 2007;14:9-15.
13. Saltoglu N, Inal AS, Tasova Y, Kandemir O. Comparison of the accelerated and classic vaccination schedules against hepatitis B: three-week hepatitis B vaccination schedule provides immediate and protective immunity. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003;2:10. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC293476/>
14. Wahl M, Hermodsson S, Iwarson S. Hepatitis B vaccination with short dose intervals. A possible alternative for post-exposure prophylaxis? *Infection* 1988; 16(4):229-232.
15. Leonardi S, Barone P, Musumeci S. Intradermal hepatitis B vaccination: five-year follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(8):716-717.
16. Vázquez G, Mendoza-Guevara L, Álvarez T, Aguilar A, Morales A, Rodríguez F, et al. Comparison of the response to the recombinant vaccine against hepatitis B virus in dialyzed and nondialyzed children with CRF using different doses and routes of administration. *Adv Perit Dial* 1997;13:291-296.
17. Miller KD, Gibbs RD, Mulligan MM, Nutman TB, Francis DP. Intradermal hepatitis B virus vaccine: immunogenicity and side-effects in adults. *Lancet* 1983;2(8365-8366):1454-1456.
18. Zuckerman AJ. Appraisal of intradermal immunization against hepatitis B. *Lancet* 1987;1(8530): 435-436.
19. Halsey NA, Reppert EJ, Margolis HS, Francis DP, Fields HA. Intradermal hepatitis B vaccination in an abbreviated schedule. *Vaccine* 1986;4(4):228-232.
20. Henderson EA, Louie TJ, Ramotar K, Ledgerwood D, Hope KM, Kennedy A. Comparison of higher-dose intradermal hepatitis B vaccination to standard intramuscular vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21 (4):264-269.
21. McMaster KR, Roper JK, Carter JB. Intradermal hepatitis B vaccination in a 300-bed primary care hospital: experience with a recombinant vaccine in a four-dose schedule. *Am J Infect Control* 1993; 21(6):283-288.
22. Yamashiki M, Kosaka Y, Nishimura A. An effective intradermal hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1997;15(15):1618-1623.
23. Kyi KP, Oo KM, Htun MM, Tun WM, Aye KK, Oo SS, et al. Clinical trial of the intradermal administration of hepatitis B vaccine produced at the Department of Medical Research, Myanmar. *Vaccine* 2002;20(11-12):1649-1652.
24. Kurugöl Z, Erensoy S, Aksit S, Egemen A, Bilgic A. Low-dose intradermal administration of recombinant hepatitis B vaccine in children: 5-year follow-up study. *Vaccine* 2001;19(28-29):3936-3939.
25. Wiström J, Settergren B, Gustafsson A, Juto P, Norrby RS. Intradermal vs. intramuscular hepatitis B vaccinations. *JAMA* 1990;264(2):181-182.
26. Ghabouli MJ, Sbouri AH, Shoeibi N, Bajestan SN, Baradaran H. High seroprotection rate induced by intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine in young healthy adults: comparison with standard intramuscular vaccination. *Eur J Epidemiol* 2004;19(9):871-875.
27. Osorio JE, Zuleger CL, Burger M, Chu Q, Payne LG, Chen D. Immune responses to hepatitis B surface antigen following epidermal powder immunization. *Immunol Cell Biol* 2003;81(1):52-58.
28. Chau KF, Cheng YL, Tsang DN, Choi KS, Wong KM, Chak WL, et al. Efficacy and side effects of intradermal hepatitis B vaccination in CAPD patients: a comparison with the intramuscular vaccination. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5):910-917.
29. Elisbão Mdo C, Baldy JL, Bonametti AM, Reiche EM, Morimoto HK, Pontello R, et al. Intradermal vaccination of adults with three low doses (2 micrograms) of recombinant hepatitis B vaccine. II. Persistence of immunity and induction of immunologic memory. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003;98(8):1109-1113.
30. Baldy JL, Elisbão Mdo C, Anzai ET, Pontello R, Reiche EM, Zaha-Inouye MM, et al. Intradermal vaccination of adults with three low doses (2 micrograms) of recombinant hepatitis B vaccine. I. Seroconversion rate and adverse effects. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003;98(8):1101-1107.