



Niveles de anticuerpos contra hepatitis B en adolescentes: comparación de niños vacunados al nacer vs a los 12 meses de edad

Hepatitis B antibody levels in adolescents: comparison of children vaccinated at birth versus vaccinated at 12 months of age

Roberto Calva-Rodríguez,* Roberto Ruiz-Arenas,† Carlos Ávila-Ramírez,‡ Priscilla Calva-Ariza,‡,§
María Eugenia Rivera-Domínguez,§ Luis Coronel-Cruzado,§ Gerardo Sánchez-Rodríguez¶

* Academia Mexicana de Pediatría, Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía, Profesor-Investigador; Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Coordinador Corporativo de Investigación Clínica y Enseñanza Médica Hospitales MAC; † Laboratorio Bioanálisis Exakta, Puebla, México; ‡ Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México; § Hospital MAC Puebla, México.

RESUMEN

Objetivo: comparar los niveles de anticuerpos protectores contra virus de hepatitis B en pacientes de 14 años, entre quienes se vacunaron al nacer y los vacunados al año de edad. **Material y métodos:** estudio transversal y comparativo con 62 pacientes sanos. Se midieron los niveles de anticuerpos de antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs); valores > 10 IU/mL se consideraron protectores. **Resultados:** del total, 40 pacientes (64.5%) se vacunaron al nacimiento y 22 (35.5%) al año de edad. Los niveles séricos en el último grupo fueron estadísticamente más altos, sin encontrar diferencia por sexo. Veinticuatro pacientes (38.7%) alcanzaron niveles protectores, ocho (33.3%) del grupo vacunados al nacer, y 16 (66.6%) del otro grupo. **Conclusiones:** la vacunación contra hepatitis B a la edad de un año, parece generar mayores probabilidades de obtener títulos protectores de anticuerpos a la edad de 14 años.

Palabras clave: inmunización, hepatitis B, anticuerpos, adolescentes.

ABSTRACT

Objective: to compare the levels of protective antibodies against hepatitis B virus in 14-year-old patients, between those vaccinated at birth and those vaccinated at one year of age. **Material and methods:** cross-sectional study with 62 healthy patients. Hepatitis B surface antigen (anti-HBs) antibody levels were measured; values > 10 IU/mL were considered protective. **Results:** of the total, 40 patients (64.5%) were vaccinated at birth and 22 (35.5%) at one year of age. Serum levels in the latter group were statistically higher, with no difference by sex. Twenty-four patients (38.7%) achieved protective levels, eight (33.3%) from the group vaccinated at birth, and 16 (66.6%) from the other group. **Conclusions:** vaccination against hepatitis B at one year of age seems to generate a greater probability of obtaining protective antibody titers at the age of 14 years.

Keywords: immunization, hepatitis B, antibodies, adolescents.

Correspondencia: Roberto Calva-Rodríguez, E-mail: dr.robertocalvarodriguez@gmail.com

Citar como: Calva-Rodríguez R, Ruiz-Arenas R, Ávila-Ramírez C, Calva-Ariza P, Rivera-Domínguez ME, Coronel-Cruzado L et al. Niveles de anticuerpos contra hepatitis B en adolescentes: comparación de niños vacunados al nacer vs a los 12 meses de edad. Rev Mex Pediatr. 2022; 89(1): 36-39. <https://dx.doi.org/10.35366/106859>



INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, en 2015, cerca de 1'340,000 personas murieron por causas asociadas a hepatitis B viral.¹ La Asamblea Mundial de la Salud adoptó la primera *Estrategia mundial del sector de la salud contra la hepatitis vírica, 2016-2021*, que destaca la función crucial de la cobertura sanitaria universal, cuyas metas están alineadas con las de los Objetivos de Desarrollo Sostenible. De esta forma, el objetivo final es eliminar las hepatitis víricas como problema de salud pública; por lo que para el año 2030 las metas consisten en reducir los casos incidentes en 90% y la mortalidad en 65%. Para lograrlo, están delineadas las medidas que se deben adoptar.²

En todo el mundo, aproximadamente 350 millones de personas están infectadas con el virus de la hepatitis B (VHB) y, de manera anual se presentan más de 4 millones de casos nuevos de VHB. Existen áreas endémicas, en las cuales alrededor de 70 a 90% se ha infectado antes de la edad de 40 años, como el sudeste de Asia, África y Medio Oriente.³ En el continente asiático existe una alta endemicidad (más 8%), al igual que poblaciones indígenas del Amazonas en Sudamérica y de Alaska. En contraste, en Europa existen zonas de endemicidad intermedia (entre 2-7.9%) y en Estados Unidos de Norteamérica y Canadá se consideran bajas (menos 2%).⁴ México se ha considerado como una zona de baja endemia,⁵ pero en el país existen zonas de alta endemia, principalmente en poblaciones indígenas, al igual que en Centroamérica.⁶ La vacunación contra el VHB evita hepatitis fulminante, así como las consecuencias a largo plazo, como cirrosis y cáncer de hígado.⁷⁻⁹

A pesar de los programas de vacunación, en México la infección por VHB continúa siendo un problema de salud pública, por lo que este estudio tuvo como objetivo evaluar niveles de anticuerpos protectores en pacientes de 14 años, comparando entre quienes se vacunaron al nacer y los vacunados al año de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio trasversal y comparativo, que se realizó en población sana que acude regularmente a consulta pediátrica particular, para el control de su crecimiento y desarrollo. En sus expedientes se cuenta con registros de la fecha de aplicación de las diferentes inmunizaciones, incluyendo para VHB. Los participantes elegibles para el estudio fueron quienes, en el momento de la evaluación, la determinación de anticuerpos de

la hepatitis B (anti-HB) fuera negativa, tanto para el antígeno de superficie de la hepatitis B, como para anti-antígeno *core*.¹⁰ Se descartaron aquellos pacientes que estuviesen cursando por algún padecimiento infeccioso de tipo viral.

La determinación de niveles séricos de AgHBs, anti-HBc y anti-HBs se realizó en las instalaciones de Laboratorios Exakta de Puebla, México, utilizando la metodología de inmunoensayo Architect® de Abbott, a partir de muestras sanguíneas colectadas previo consentimiento informado del padre o tutor. Se consideraron valores de protección contra la hepatitis B a quienes tuvieron títulos de anticuerpos de antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs) > 10 UI/mL.¹¹

Análisis estadístico. La comparación entre grupos se hizo con prueba de t para grupos independientes, utilizando el software Prism GraphPad® versión 6.07 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

RESULTADOS

Se recabó información de 62 pacientes, 31 de sexo femenino y 31 sexo masculino. La vacunación contra VHB ocurrió al nacer en 40 pacientes (64.5%), y en 22 (35.5%) a la edad de un año, de los cuales el número de pacientes masculinos y femeninos fueron iguales, es decir, 20 y 20 para los vacunados al nacer, y 11 y 11 del otro grupo. La decisión del momento de esta inmunización fue decidida por padres. En ninguna madre se documentó enfermedad por hepatitis B durante el embarazo.

En la *Figura 1* se comparan los niveles de anticuerpos, de acuerdo con el momento de aplicación de la vacunación; se observa que el grupo que fue vacunado al año de edad presenta títulos más altos de anticuerpos anti-HBs, que los del grupo vacunado al nacer, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.031$). Además, considerado como niveles protectores ≥ 10 UI/mL, el porcentaje de pacientes con títulos por debajo de este valor fue mayor en el grupo vacunado al nacer. También se debe puntualizar que ningún niño de este último grupo tuvo niveles superiores a las 1,000 UI, en contraste con tres niños del otro grupo.

La *Figura 2* muestra los niveles séricos de anticuerpos anti-HB desglosado por sexo. En general, no hubo diferencia, ya que, en el grupo de vacunados al nacer, la proporción de quienes tuvieron niveles protectores fue un poco menor en las mujeres ($n = 2$, 10%) que en hombres ($n = 6$, 30%), mientras que en los vacunados al año de edad el número y porcentaje de pacientes con

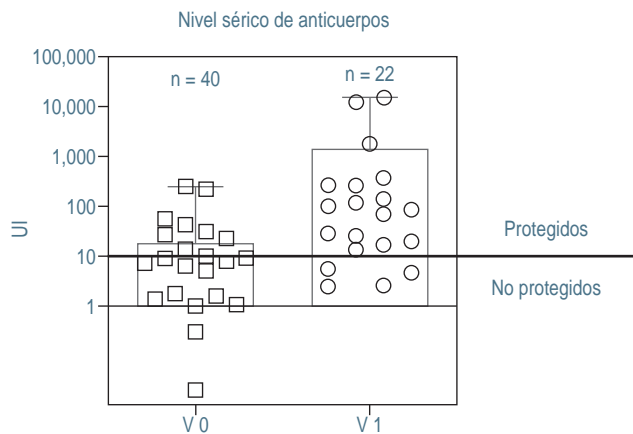


Figura 1: Niveles séricos de anticuerpos en niños y niñas vacunados al nacer (V0 = 40 recién nacidos) y niños y niñas vacunados al año de edad (V1 = 22 lactantes), y su relación al nivel de anticuerpos protectores.

niveles protectores de anticuerpos fue exactamente igual en hombres y mujeres (n = 8, 72.7%).

DISCUSIÓN

En México, en el año 1973, se crea el Programa Nacional de Inmunizaciones, integrado por cinco vacunas con la finalidad de abatir el índice de morbilidad, el cual para 1991 cambia su nombre a Programa de Vacunación Universal (PVU).¹² En 1986 se aprueba la primera vacuna recombinante contra el VHB,¹¹ y en el año 2000 se inicia la vacunación anti-HB en todo el país.¹³

En el año 2011 se informó que hubo 220,000 casos de hepatitis virales en México, de los cuales 3.7% correspondió a hepatitis B, datos que no parece se hayan modificado.¹⁴ Lo anterior se puede deducir de los datos de seroprevalencia del virus de la hepatitis B (descrito desde 1976) que se ha mantenido baja y estable,¹⁵ situación que se puede deber a dos factores específicos: a las limitaciones de la sensibilidad y especificidad de las pruebas inmunológicas empleadas, y a que no se ha logrado un control de los factores de riesgo de la población.

En cuanto a la vacunación para VHB, existen estudios que demuestran que la dosis al nacer no ofrece protección adicional.¹⁶ Sin embargo, la frecuencia de transmisión del virus de madres con hepatitis B es menor cuando la inmunización ocurre en los primeros tres días de vida, en comparación a realizarla siete días después del nacimiento.^{5,17}

Se ha estudiado que no todas las poblaciones responden a la vacuna adecuadamente; existen reportes

de que la vacunación en la infancia confiere buena protección, pero hay otros donde se demuestra mejor protección cuando la edad de aplicación es en edades posteriores.¹⁸⁻²⁰ Estudios moleculares han demostrado que los pacientes en quienes los niveles de anticuerpos no logran alcanzar protección tras la aplicación de la vacuna Engerix-B tienen mayor estado de activación de neutrófilos en comparación a quienes llegan a niveles de protección. También se observó que los pacientes no respondedores tenían niveles más altos del gen precursor de granulina, así como una cantidad significativamente mayor de granulocitos, lo que sugiere que un sistema inmune activado por alguna otra causa podría dificultar la respuesta a la vacuna.²¹

En el año 2001, García y colaboradores con la vacuna Recombivax observaron que niveles de anti-HBs < 10 UI/mL se asocian con mayor susceptibilidad para la hepatitis B.²² El Grupo Europeo de Consenso sobre la Inmunidad de la Hepatitis B en el año 2000 menciona que la memoria inmunológica perdura al menos durante 15 años, y no aconsejan la dosis *booster* en individuos inmunocompetentes.^{22,23} Por el contrario, hay estudios que afirman que la seropositividad VHB decrece con el tiempo.²⁴

La persistencia de anticuerpos al parecer depende de la edad de la vacunación, como se encontró en este estudio. Lo cual está en concordancia con los hallazgos reportados por Chiari y colaboradores en un estudio comparativo donde se analizaron la edad de la vacunación contra hepatitis B con seguimiento de 18 años, demostrando que el grupo vacunado a los tres meses de edad tuvo una mayor tasa de anticuerpos no protectores

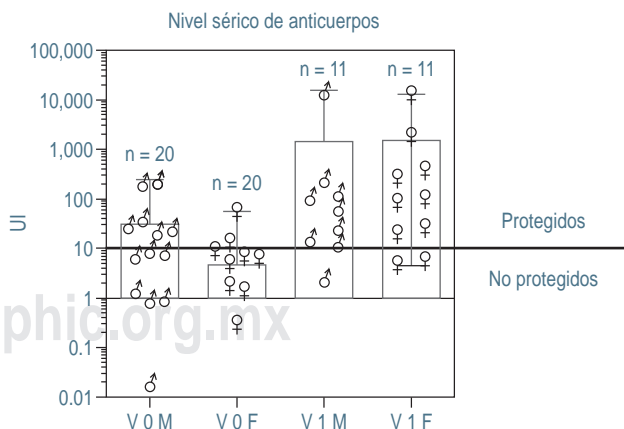


Figura 2: Niveles séricos de anticuerpos en niños o niñas vacunados al nacer o al año de edad, y su relación al nivel de anticuerpos protectores.

(47.2%) en comparación con los pacientes vacunados después del primer año de vida (17.0%), $p < 0.001$.¹⁹

Con respecto a la respuesta de anticuerpos de acuerdo con sexo, se ha descrito que las mujeres pueden responder a la vacuna con mayores niveles que los hombres, pero en la investigación de Abdollah en específico no se mostró una diferencia significativa,²⁵ lo cual es similar a lo descrito en este estudio.

CONCLUSIONES

En esta investigación, al evaluar pacientes adolescentes, se encontró que quienes se vacunaron contra hepatitis B a la edad de un año tienen mayor probabilidad de obtener títulos protectores, en comparación a los vacunados al nacer. Esta información debería servir para futuros estudios que busquen mejorar las políticas de salud pública respecto a la vacunación contra hepatitis B.²⁶

REFERENCIAS

- World Health Organization. *Global hepatitis report 2017*. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B. 218. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- Karnik R, Singal AG. To "b" or not to "b": efficacy of a neonatal hepatitis b vaccination program to prevent primary liver cancer and end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2015; 148(5): 1073-1075.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009; 373(9663): 582-592.
- Román S, Panduro A, Aguilar-Gutiérrez Y, Maldonado M, Vazquez-van Dyck 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.
- Cisneros-Castolo M, Hernández-Ruiz L, Ibarra-Robles IE, Fernández-Gárate RH, Escobedo-De la Peña J. Prevalence of hepatitis B virus infection and related risk factors in a rural community of Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 65(6): 759-763.
- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009; 49(5 Suppl): S45-S55.
- Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis*. 2010; 14(1): 1-21, vii.
- Yonghao G, Pumei D, Jianhui Y, Jin X, Yanyang Z, Zhe W. A retrospective study of hepatitis B mother-to-child transmission prevention and postvaccination serological test results of infants at risk of perinatal transmission in two counties of middle China. *J Viral Hepat*. 2017; 24(8): 687-695.
- Architect System. (September de 2013). HBsAg Qualitative II - B2G220. ABBOTT DIAGNOSTICS.
- Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol*. 2009; 50(4): 805-816.
- Secretaría de Salud. Vacunación Universal. Programa Sectorial de Salud 2013-2018. México DF, México: Secretaría de Salud; 2014.
- Escobar GA, Valdespino JL, Sepúlveda J. *Vacuna, ciencia y salud*. México: Secretaría de Salud; 1992. pp. 205-215.
- Panduro A, Escobedo M, Fierro N, Ruiz M, Zepeda C, Roman S. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pùb Mex*. 2011; 53(Suppl 1): S37-S45.
- Puliyel J, Naik P, Puliyel A, Agarwal K, Lal V, Kansal N et al. Evaluation of the protection provided by hepatitis B vaccination in India. *Indian J Pediatr*. 2018; 85(7): 510-516.
- Marion S, Tomm PM, Pi D, Mathias R. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol*. 1994; 140(8): 734-746.
- Middleman A. Hepatitis B infant immunization protects through adolescent years. *Pediatrics*. 2014; 133(6): e1500-e1507.
- Agladioglu S, Beyazova U, Camurdan A, Sahin F, Atak A. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine: comparison of two different vaccination schedules. *Infection*. 2010; 34(4): 269-273.
- Chiara F, Bartolucci G, Mongillo M, Ferreto L, Nicoli A, Trevisan A. Hepatitis B vaccination at three months of age: a successful strategy? *Vaccine*. 2013; 31(13): 1696-1700.
- Shete P, Daum R. Real versus theoretical: assessing the risks and benefits of postponing the hepatitis B vaccine birth dose. *Pediatrics*. 2002; 109(4): 701-703.
- Bartholomeus E, De NN, Meysman P, Suls A, Keersmaekers N, Elias G et al. Transcriptome profiling in blood before and after hepatitis B vaccination shows significant differences in gene expression between responders and non responders. *Vaccine*. 2018; 36(42): 6282-6289.
- García Llop L, Asensi AA, Coll MP, Ramada BA, Grafía JC. Títulos de anti-HBs tras un programa de vacunación en niños y adolescentes: ¿revacunar? *An Pediatr*. 2001; 54(1): 32-37.
- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*. 2000; 355(9203): 561-565.
- Klinger G, Chodick G, Levy I. Long-term immunity to hepatitis B following vaccination in infancy: Real-world data analysis. *Vaccine*. 2018; 36(17): 2288-2292.
- Jafarzadeh A, Khoshnoodi J, Ghorbani S, Hazrati SM, Mazaheri BF, Shokri F. Differential immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in iranian neonates: influence of ethnicity and environmental factors. *Iran J Immunol*. 2004; 1(2): 98-104.
- Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2005; 54: 1-31.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.