IMPLEMENTACIÓN DEL ESTUDIO DE FASE IV PARA LA EVALUACIÓN DE LA VACUNA CUBANA CONTRA LA HEPATITIS B

Gerardo Guillén, Relator

División de Vacunas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, apartado postal 6162, Ciudad de La Habana CP 10600, Cuba. E-mail: Gerardo.Guillen@cigb.edu.cu

La vacuna Heberbiovac HB contra la hepatitis B, desarrollada por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana y producida en colaboración con el Centro Nacional de Biopreparados, comenzó a utilizarse para la vacunación de todos los recién nacidos en Cuba en el año 1992. A partir de este momento se inició también la vacunación de los alumnos de 3ro. y 9no. grados, los estudiantes de medicina y grupos de riesgo se garantizó de este modo la mayor cobertura de vacunación contra la hepatitis B en el mundo, lo que permitirá que toda la población menor de 20 años esté inmunizada para el año 2000. Con anterioridad se habían realizado los estudios clínicos controlados de evaluación de su seguridad (Fase I), inmunogenicidad (Fase II) y eficacia (Fase III) (1).

Después de 5 años de aplicación masiva de la vacuna, y con alrededor de 40 millones de dosis producidas para uso nacional y para la exportación, existen las condiciones para iniciar el estudio de post-mercadeo o Fase IV, cuya coordinación e implementación a nivel nacional fue uno de los temas que centró más atención de los participantes en el I Taller Nacional sobre Hepatitis Virales.

Los estudios de Fase IV de la vacuna están encaminados a obtener información sobre cuatro aspectos fundamentales:

1. Eficacia de la vacuna en la protección de los hijos de madres infectadas por el virus de la hepatitis B.
2. Detección de casos de hepatitis B en la población vacunada.
3. Reacciones adversas a la vacunación.
4. Niveles de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) en niños de 1 a 5 años de edad.

Para garantizar la obtención de esta información se propuso al Ministerio de Salud Pública (MINSAP) designar especialistas en los Centros Provinciales de Higiene y Epidemiología que se dediquen a atender solamente el Programa de Hepatitis Virales.

Con vistas a controlar la eficacia de la vacuna y el control de la hepatitis B en los hijos de madres infectadas, la toma de muestras a las gestantes para la determinación de HBsAg se mantendrá en el tercer trimestre del embarazo; mientras que en los hijos de madres infectadas se analizará también una muestra tomada del cordón umbilical en el momento del parto, además de las muestras a los 7 meses, 18 meses, 3 años y 5 años de vida. En los laboratorios provinciales, se evaluará el reconocimiento o no al HBsAg y los reportes se enviarán a través del Sistema de Información Directa del MINSAP. Las muestras de sangre se recepcionarán por el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK) para la confirmación de los casos y el completamiento de los análisis, para lo que se mantendrá el contacto con las Direcciones Provinciales de Higiene y Epidemiología. En la medida de la disponibilidad de reactivos, también será evaluado el reconocimiento al antígeno de la envoltura (HBeAg) y la presencia de anticuerpos anti-HBsAg y contra la cápsida (HBcAg). Estos análisis permitirán establecer si el niño quedó protegido por la vacuna que se le aplicó al nacer.

Para la vigilancia de la infección por el virus de la hepatitis B en la población vacunada, se llevará un registro estadístico en cada provincia de los casos HBsAg positivos menores de veinte años. Las muestras de suero se enviarán al IPK para el completamiento de los análisis con todos los marcadores del virus. Los reportes de los casos se recibirán a su vez a través del Sistema de Información Directa del MINSAP.

El reporte de reacciones adversas a corto y largo plazo después de la vacunación se implementará a nivel nacional a partir de septiembre de 1997. En el caso de la vacuna Heberbiovac HB, se realizará de forma activa durante el primer mes de la vacunación, mediante contactos del médico de familia con los niños vacunados. En caso de detectarse algún tipo de reacción, se remitirá la información en una planilla distribuida con ese propósito.

Por último, para completar los estudios de post-mercadeo, anualmente se realizarán estudios de seroprevalencia con vistas a obtener información sobre los niveles de anticuerpos en la población vacunada de diferentes edades y tiempos de vacunación. Este año se comenzará por los grupos de niños vacunados de 1 a 5 años de edad. Este estudio se continuará el año próximo seleccionando niños de 6 años y así sucesivamente. Para estos estudios se tomará una cantidad representativa de sueros, de forma aleatoria, en todas las provincias del país.

1. Pentón E, Muzio V, González-Griego M. The hepatitis B virus (HBV) infection and its prevention by a recombinant-DNA viral surface antigen (rec-HBsAg) vaccine. Biotecnología Aplicada 1994; 11(1):1-11.

Relatoría sobre el trabajo de la Comisión I del Taller Nacional sobre las Hepatitis Virales. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, 3-5 de julio de 1997. La Habana, Cuba.

Account on the work of the Commission I of the National Workshop on Viral Hepatitis. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, July 3-5, 1997. Havana, Cuba.

Lactancia materna a hijos de madres seropositivas

En el Taller también se debatió la conveniencia de la lactancia materna en hijos de madres positivas al HBsAg, lo que hasta este momento estaba contraindicado por el posible riesgo de transmisión del virus. No obstante, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los estudios realizados en Taiwan (2) e Inglaterra (3), donde se demostró que no existieron diferencias en el número de lactantes infectados entre los hijos de madres infectadas y los de madres no infectadas, se decidió, acorde con las decisiones tomadas por la OMS recomendar la lactancia materna. Esta recomendación también tiene en cuenta que en Cuba todos los hijos de madres infectadas son vacunados contra la hepatitis B, lo que garantiza una protección del 70-90 % contra la transmisión perinatal (4). Otra consideración a favor de esta decisión es el aumento de enfermedades gastrointestinales y su gravedad en los recién nacidos que no reciben lactancia materna.

2. Beasley PR, Shiao I-S, Stevens CE, Meng HC. Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. Lancet 1975; ii:740-41.

3. Woo D, Davies PA, Harvey DR,Hurley R, Waterson AP. Vertical transmission of hepatitis B surface antigen in carrier mothers in two west London hospitals. Arch Child Dis 1979; 54:670-75.

4. Tseng AKY, Lam CWK, Tam J. Breastfeeding babies of HBsAg-positive mothers. Lancet 1988;ii:1032.

MANEJO CLÍNICO, SEROLÓGICO Y TERAPÉUTICO DE PERSONAS INFECTADAS POR LOS VIRUS DE LAS HEPATITIS B Y C. CONTROL DEL USO DE INTERFERÓN

Enrique Arús[1] y Pedro López Saura[2], Relatores

[1]*Servicio de Gastroenterología, Hospital "Hermanos Ameijeiras", La Habana.*
[2]*División de Ensayos Clínicos, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail: clintr@cigbdec.cigb.edu.cu*

En esta comisión se discutió el manejo terapéutico de las distintas variantes de hepatitis B y C en Cuba con énfasis en el uso de interferón alfa en esquemas de tratamiento y seguimiento aplicables a todos los servicios asistenciales que traten enfermos con hepatitis virales en el país.

Hepatitis fulminante

Se tomó en cuenta que hay poca experiencia a nivel mundial y los resultados reportados no son satisfactorios por lo que no se recomendó el uso de interferón en estos casos.

Hepatitis subaguda

Se estuvo de acuerdo con que el uso intraperitoneal e intramuscular de interferón alfa aumenta significativamente la probabilidad de sobrevida y promueve la curación histológica. El esquema recomendado es 12 a 15 x 10^6 UI durante 3 a 5 días, por vía intraperitoneal, seguido de 6 x 10^6 UI intramuscular cada 2 días. En niños se usará 3 a 6 x 10^6 UI/m^2 de superficie corporal por vía intraperitoneal diarios durante una semana. La segunda semana se administrará la misma dosis por vía intramuscular. Según la evolución del paciente, se puede reducir la frecuencia de administraciones a 3 veces por semana a partir de la tercera semana. Este tratamiento se continúa hasta que los marcadores virales y de la enfermedad se negativicen, lo cual varía con cada paciente y puede tomar hasta varios meses.

Se recalcó la importancia de instaurar el tratamiento en los estadios precoces de la enfermedad. El grupo de trabajo del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón" informó sus resultados sobre el valor de la cuantificación de antígeno de superficie en suero como índice pronóstico. En los casos más graves la vida media del HBsAg es menor, del orden de 48 horas.

Se debe utilizar la vía intraperitoneal con la precaución de que si el paciente tiene trastornos de la coagulación existe el riesgo de producirse un hemoperitoneo por lo que se recomienda no usar esta vía si el tiempo de protrombina es mayor que 4 s por encima del control. En estos casos se debe considerar la posibilidad de corregir la hemostasia (por ejemplo con la administración de plasma fresco congelado) y una vez verificada la corrección, administrar el interferón por vía intraperitoneal como está descrito. Si no es posible hacer la corrección o, ante la duda, se recomienda usar la vía intramuscular.

Se relataron varias experiencias de uso de interferón en el país en esta situación y se acordó que el doctor Enrique Arús, junto con los doctores Marlene Pérez, Luis Rivera y Wladimiro García y otros colegas que tengan experiencias recogieran esta información para una publicación.

Hepatitis aguda tipo B

Se tomó en cuenta la información existente en el país y en la literatura. El consenso fue que estos casos no deben ser tratados con interferón ya que el 95 % cura espontáneamente y en los estudios realizados no se demuestra que el tratamiento modifique la proporción de pacientes que evoluciona desfavorablemente.

Relatoría sobre el trabajo de la Comisión 2 del Taller Nacional sobre las Hepatitis Virales. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, 3-5 de julio de 1997. La Habana, Cuba.

Account on the work of the Commission 2 of the National Workshop on Viral Hepatitis. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, July 3-5, 1997. Havana, Cuba.