



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B a 26 años de la primera inmunización en Cuba

María Caridad Montalvo Villalba ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7496-023X>
Licel de los Ángeles Rodríguez Lay¹ <https://orcid.org/0000-0002-7742-3146>
Dayesi López Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0001-6930-7674>
Marite Bello Corredor¹ <https://orcid.org/0000-0002-7394-8690>
Manuel Díaz González¹ <https://orcid.org/0000-0002-1699-3620>
Idamis Fernández Jure² <https://orcid.org/0000-0003-0743-3012>
Yaima Esther González Suno³ <https://orcid.org/0000-0001-8077-4644>
Hilda Cabrales Rondón⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0438-1934>
Ariel Legrá Ayala⁵ <https://orcid.org/0000-0001-5003-4864>

1 Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana, Cuba

2 Banco de Sangre Provincial de Villa Clara. Santa Clara, Cuba

3 Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba

4 Banco de Sangre Provincial de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba

5 Banco Provincial de Sangre de La Habana. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: caridadmont@infomed.sld.cu

RESUMEN

Palabras clave

virus de la hepatitis B; Heberbiovac HB; polimorfismo de simple nucleótido; interleucina 12

Introducción: La vacuna cubana Heberbiovac HB contribuyó a la prevención y el control de la hepatitis B en Cuba. Actualmente, es un reto la eliminación de la enfermedad. Objetivos: evaluar la prevalencia de marcadores de infección (HBsAg, ADN VHB) y de protección contra el virus de la hepatitis B (anticuerpos anti-HBsAg), en donantes de sangre y un grupo vulnerable; e identificar si la inmunogenética de la población cubana influye en la respuesta inmune humoral a la vacuna Heberbiovac HB. **Métodos:** Se emplearon ensayos inmunoenzimáticos y moleculares para identificar los marcadores del virus, en donantes de sangre y pacientes de hemodiálisis. Además, se identificaron los polimorfismos de simple nucleótido (SNP) de la interleucina 12 (IL-12), IL-12A G>A e IL-12B A > C, por secuenciación nucleotídica; en individuos reactivados con una dosis de Heberbiovac HB. **Resultados:** La prevalencia del HBsAg fue baja en donantes de sangre, y nula en donantes nacidos después de incluida la vacunación en el PNI. En pacientes de hemodiálisis la prevalencia del HBsAg fue 5,95 %, y el 89,47 % tenían títulos protectores de anticuerpos anti-HBsAg. En individuos con combinaciones de los SNP de IL-12A/IL-12B; GG/AC y GG/AA se identificaron niveles hiperprotectores de anti-HBsAg posterior a la vacunación, contrariamente a el que portaban la combinación AA/AA. Conclusiones: Los resultados demuestran la inmunogenicidad de la vacuna Heberbiovac HB, y confirman la efectividad de los esquemas de vacunación cubanos. Por primera vez se demuestra que los SNP del gen de IL-12, IL-12A e IL-12B, pudieran influir en los niveles de anticuerpos anti-HBsAg post-vacunal, en la población cubana.



Serological markers of Hepatitis B virus, 26 years after first immunization in Cuba

ABSTRACT

Keywords

hepatitis B virus; Heberbiovac HB; single nucleotide polymorphism; interleukin 12

Introduction: Prevention and control of hepatitis B in Cuba has been possible due to introduction of Cuban vaccine Heberbiovac HB, in the National Program of Immunization (NPI). Actually, our health system has the challenge to achieve the elimination of hepatitis B. Objective. To evaluate the prevalence of infection (HBsAg, DNA HBV) and protection (antibodies anti-HBsAg) markers of hepatitis B virus, in blood donors and a vulnerable group, and identify the influence of the immunogenetics of the Cuban population in humoral response to Heberbiovac HB vaccine. **Methods:** Hepatitis B virus markers for infection and protection were measured in blood donors and patients under hemodialysis treatment, using immunoenzymatic and molecular assays. Also, nucleotide sequencing was used to determine single nucleotide polymorphisms (SNP) of interleukin 12 (IL-12), IL-12A G>A e IL-12B A>C, in individuals boosted with a single dose of Heberbiovac HB. **Results:** HBsAg prevalence was low in Cuban blood donors, and zero in donors born after the implementation of HBV vaccination in NPI. In hemodialysis patients, HBsAg prevalence was 5,95%, and 89,47% of them had protector levels of anti-HBsAg. In individuals with SNP IL-12 combinations IL-12A/IL-12B; GG/AC and GG/AA hiperprotectors levels of anti-HBsAg were identified, post-vaccination, as opposed to the AA/AA combination. **Conclusions.** The findings show the immunogenicity of Heberbiovac HB and confirm the efficacy of the Cuban vaccination program. It was demonstrated for the first time that IL-12 SNP could impact the level of anti-HBsAg antibodies after immunization in the Cuban population.

INTRODUCCIÓN

Uno de los retos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2030, es la eliminación de las hepatitis virales como un problema de salud pública. Esta propuesta requiere mantener y aplicar medidas que garanticen una adecuada vigilancia, prevención, control y tratamiento de las hepatitis virales, en la que se incluye la hepatitis B.

Según estimaciones de la OMS, existen más de 2000 millones de personas que se han infectado con el virus de la hepatitis B (VHB) y anualmente se producen 4 millones de infecciones nuevas y 780 000 defunciones; relacionadas con este virus, a nivel mundial. ⁽¹⁾

La prevalencia del VHB es alta en zonas endémicas como la región del Pacífico Occidental y África con más del 6 % y baja en Estados Unidos con menos de 2 %, así como en algunos países de América del Sur. En Cuba, la prevalencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) es del 0,7 %. ⁽²⁾

Para el control de la infección por el VHB existe una vacuna eficaz, que ha permitido reducir las nuevas infecciones en población abierta y en grupos vulnerables en varios países. ⁽³⁾ Aunque, la eliminación de la hepatitis B es un objetivo potencialmente alcanzable, es necesario disponer de información

epidemiológica completa y estandarizada sobre la incidencia y prevalencia del virus.

En Cuba se han aplicado varias medidas para el control de la hepatitis B, como la vacunación universal al nacer, con coberturas vacunales que han alcanzado el 99,9 % en población menor de 1 año en los últimos 10 años ⁽⁴⁾. La reducción de la transmisión vertical del VHB, la vacunación de cohortes poblacionales y grupos de riesgo; como los pacientes de hemodiálisis a los que se les aplican esquemas de inmunización diferenciados; son acciones que se han realizado para prevenir la infección por el VHB. ^(5,6) La incorporación de métodos diagnósticos serológicos y moleculares de alta sensibilidad para el tamizaje del VHB en donantes y hemoderivados, contribuyó a reducir la transmisión parenteral del virus. Otra estrategia fue la identificación de infección oculta en individuos negativos al HBsAg. Todas estas medidas permitieron alcanzar en el 2016, una tasa de incidencia de hepatitis B de 0,5 x10⁵ habitantes. ⁽⁷⁾

La vacuna recombinante contra el VHB de producción nacional, Heberbiovac HB ha contribuido a estos resultados. Sin embargo, varios estudios demostraron que después de completar un esquema de inmunización, los niveles de anticuerpos contra el HBsAg (anti-HBsAg) disminuyen o son inde-

tectables a los 14 años.⁽⁸⁾ Además, existen factores del individuo como el tabaquismo, la obesidad, las infecciones (virus de inmunodeficiencia humana [VIH]) y la inmunogenética, que afectan los niveles protectores de anticuerpos anti-HBsAg, tras la administración de la vacuna.⁽⁹⁾

El propósito de este trabajo fue determinar el comportamiento de los marcadores serológicos y moleculares del VHB en donantes de sangre cubanos y en pacientes en hemodiálisis, para aportar datos que permitan evaluar y perfeccionar las estrategias actuales de prevención y control de la hepatitis B en población general y grupos de riesgo. Además, brindar conocimientos en el campo de la vacunología y la inmunogenética, que pudieran ser potencialmente aplicables a la vacuna Heberbiovac HB en Cuba.

MÉTODOS

Para esta investigación se estudiaron 433 donantes de sangre de tres provincias del país, La Habana, Villa Clara y Santiago de Cuba, de enero a diciembre de 2018, y se determinaron mediante ensayos inmunoenzimáticos, marcadores serológicos de infección (HBsAg) y exposición (anti-HBc total) al VHB, empleando las técnicas de producción nacional UMELISA HBsAg PLUS y UMELISA anti-HBc total, respectivamente.⁽¹⁰⁾ Además, se estimó la persistencia de los niveles protectores de anticuerpos anti-HBsAg; en donantes de sangre nacidos posterior a la introducción de la vacuna en el programa nacional de inmunización (PNI). La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) se empleó para identificar la replicación viral en individuos positivos al HBsAg y al anti-HBc total, en este último caso para descartar la hepatitis B oculta.⁽¹¹⁾

Como grupo de riesgo se estudiaron 252 pacientes de cinco unidades de hemodiálisis de la Habana, en los que se evaluó la prevalencia del VHB por UMELISA HBsAg PLUS.⁽¹²⁾ La seroprotección inducida por la vacuna Heberbiovac HB y los factores relacionados con los niveles de anticuerpos anti-HBsAg se estimaron en un grupo de 152 pacientes hemodializados de las unidades estudiadas. Todos estaban bajo el esquema de inmunización diferenciado de doble dosis (total administrada 40 µg) a los 0, 1, 5, 6 y 12 meses, con reactivaciones anuales.⁽⁶⁾

Para evaluar si los polimorfismos de simple nucleótido (SNP) de la IL-12 influían en la respuesta de anticuerpos a la vacuna Heberbiovac HB. Se estudiaron 12 personas vacunadas con anterioridad, y que no tenían niveles protectores de anticuerpos anti-HBsAg, las que fueron reactivadas con una dosis de Heberbiovac HB. Al mismo tiempo, se incluyeron 4 controles con títulos de anti-HBsAg > 10 UI/L. Los SNP de IL-12A G > A (rs568408) e IL-12B A > C (rs3212227), se identificaron por secuenciación nucleotídica.⁽¹³⁾

Todas las investigaciones fueron aprobadas por el Comité de Ética para las Investigaciones del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, y las personas involucradas dieron su consentimiento informado para participar en los estudios.

Para el análisis de los datos se emplearon estadígrafos descriptivos y se confeccionaron bases de datos en Excel, las variables fueron analizadas por los paquetes NCSS PASS 2000 (versión 97) y GraphPad Prism (versión 6.0). Los individuos fueron clasificados según la repuesta de anticuerpos anti-HBsAg detectada posterior a la vacunación en: no respondedores (<10 UI/L); hiporrespondedores (de 10 UI/L a 99,9 UI/L), normorrespondedores (de 100 UI/L a 999,9 UI/L) e hiperrespondedores (>1000 UI/L). Los títulos de anticuerpos anti-HBsAg fueron considerados como no protectores (< 10 UI/L) y protectores (\geq 10 UI/L).⁽¹⁴⁾ Los resultados se presentaron en porcentajes, frecuencias relativas y la prueba de Chi cuadrado se utilizó para comparar las variables, considerándose significativo un valor de $p < 0,05$. Si, los valores obtenidos eran menores que 5 se aplicó la prueba de Chi cuadrado con corrección de Yates.

RESULTADOS

La prevalencia de HBsAg en los donantes de sangre estudiados fue 1,15 % (5/433) y 7,85 % (38/433) de anti-HBc total. La prevalencia de anti-HBc total aumentó significativamente con la edad de 0,95 % (1/105) en el grupo de edad de 18 a 26 años a 21,21 % (7/33) en individuos con edades en el intervalo de 57 años a 68 años ($\chi^2 = 12,34$; $p = 0,0004$). En los individuos nacidos después que la vacunación se introdujo en el PNI, la prevalencia de HBsAg y anti-HBc total fue 0 % (0/105) y 0,95 % (1/105) respectivamente. El 63,80 % (67/105) de estos donantes no poseían títulos protectores (>10 UI/L) de anticuerpos anti-HBsAg (Figura 1). El ADN del VHB se detectó en un donante positivo al HBsAg y anti-HBc total; por lo que no se identificó infección oculta por VHB, la que ha sido descrita en individuos positivos al ADN y que tienen como único marcador el anti-HBc total.⁽¹⁵⁾

En los pacientes de hemodiálisis, la prevalencia de HBsAg fue 5,95 % (15/252) y en el grupo de individuos en los que se evaluaron los anticuerpos anti-HBsAg, el 89,47 % (136/152) tenían niveles protectores \geq 10 UI/L. Los títulos protectores fueron asociados con las reactivaciones anuales, y no se detectó asociación con la edad y el sexo.

El comportamiento de los niveles de anticuerpos anti-HBsAg, teniendo en cuenta la calidad de la respuesta humoral a la vacunación, permitió clasificar a los pacientes en: 10,52 % (16/152) no respondedores; 11,84 % (18/152) hiporrespondedores; 30,92 % (47/152) normorrespondedores y 46,71 % (71/152) hiperrespondedores. En total, el 77,63 % (118/152) de estos pacientes tenían títulos de anti-HBs \geq 100 UI/L.

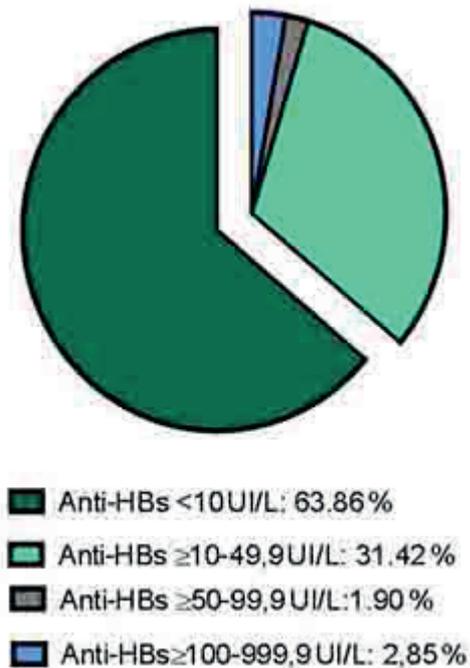


Fig. 1. Comportamiento de los niveles de anticuerpos anti-HBsAg en los donantes de sangre nacidos después de la inclusión de la vacuna Heberbiovac HB en el PNI. ⁽¹¹⁾

Los factores genéticos del hospedero como los polimorfismos de genes de citocinas y la integridad del eje interleucina 12/interferón gamma (IL-12/INF- γ), influyen en la magnitud de la respuesta de anticuerpos anti-HBsAg inducida tras la vacunación contra el VHB.⁽¹⁶⁾ Altos niveles de anticuerpos anti-HBsAg (> 1000 UI/L) fueron detectados en el 75,00 % (9/12) de los individuos a los 28 días de post-vacunación (dpv); el porcentaje mayor se observó en las combinaciones genotípicas GG/AC y GG/AA (77,77 %, 7/9) de IL-12A/IL-12B (Tabla 1). Los niveles asociados con hiporrespuesta (hipoprotectores) de anti-HBsAg a los 28 dpv, fueron detectados en individuos (11, 35 y 79 UI/L) que portaban las combinaciones AA/AA y GG/AA (25,00 %, 3/12). En un individuo con la combinación AA/AA se constató seroconversión negativa de los anticuerpos anti-HBsAg, los que decrecieron de 33 UI/L a los 7 dpv a 11 UI/L a los 28 dpv. La calidad de los títulos de anticuerpos anti-HBsAg, después de una dosis de refuerzo con Heberbiovac HB, podría estar influenciada por el polimorfismo del gen de la IL-12. Asimismo, se identificó que la variante GG/AA de IL-12A/IL-12B está presente en los sujetos hipo e hiperrespondedores.

DISCUSIÓN

En la presente investigación se describe la prevalencia de marcadores de infección y exposición del VHB, en donantes de sangre de tres provincias del país. Los resultados demues-

tran que la prevalencia del HBsAg fue baja en los donantes de sangre y nula en los individuos nacidos después de introducida la vacunación. Estos resultados sugieren, que la probabilidad de infectarse con el VHB por el uso de hemoderivados tiende a disminuir, ya que la población de donantes de sangre se mueve en el tiempo y se está reemplazando por individuos que se inmunizaron contra el VHB al nacer. Sin embargo, en estos se identificó un porcentaje elevado de individuos sin niveles protectores de anticuerpos anti-HBsAg, por lo que se pudiera valorar introducir una reactivación en este grupo etario, de 18 a 26 años. Esto permitirá mantener la inmunidad humoral específica contra el virus y consecuentemente los indicadores de HBsAg y anti-HBc, dado que se reduce el riesgo de infección. Cabe destacar que, en estas edades socialmente activas, son frecuentes las prácticas culturales riesgosas, como el uso de *piercing* y tatuajes. La eficacia de la vacuna cubana Heberbiovac HB es elevada de 94 %, y según el PNI este esquema de vacunación se completa en el primer año de vida. Sin embargo, la persistencia de los anticuerpos anti-HBsAg y de la memoria inmunológica que induce esta vacuna recombinante, es proporcional a los niveles de anti-HBsAg post-vacunales, en ausencia de reactivaciones posteriores. Otro aspecto importante, es que existen evidencias de una correlación negativa entre los títulos de anticuerpos anti-HBsAg y el tiempo de vacunación, sobre todo cuando este sobrepasa

Tabla 1. Distribución de variables demográficas, títulos de anti-HBsAg (0, 7, 28 dpv), en individuos estudiados y controles ⁽¹⁷⁾

No. ^a n = 16	Edad (años)	Sexo ^b	anti-HBsAg (IU/L)			IL-12 A	IL-12B
			0 dpv	7 dpv	28 dpv		
1	52	F	< 10	2500	2500	GG	AC
2	51	F	< 10	74	2042	GG	AA
3	43	M	< 10	12	79	GG	AA
4	41	F	15	385	2500	AG	AA
5	52	F	26	2500	2500	GG	AA
6	46	F	< 10	33	11	AA	AA
7	41	M	< 10	68	2500	GG	AC
8	30	M	< 10	32	35	GG	AA
9	50	F	38	728	1450	GG	AC
10	41	M	<10	1610	2500	GG	AA
11	53	F	48	2500	2500	AG	AC
12	36	F	<10	365	1954	GG	AA
13	48	F	1812	Control		GG	AA
14	31	M	233	Control		GG	AA
15	60	F	6055	Control		GG	AC
16	22	F	113	Control		GG	AA

No. A), número del caso, b) F, Femenino, M, Masculino.

los 10 años. ^(18,19) Otros factores pueden acelerar la disminución de los anticuerpos contra el VHB como la inmunogenética (complejo mayor de histocompatibilidad), hábitos tóxicos y la alta endemicidad del virus; ya que las exposiciones al VHB aumentan y los anticuerpos anti-HBsAg se consumen, tratando de neutralizar al virus. ⁽¹⁹⁾ En China se identificó una prevalencia no esperada de HBsAg en donantes de sangre de 18 a 25 años, al compararlos con el resto de los grupos etarios. Los autores recomendaron la re-vacunación de adolescentes con edades de 15 a 17 años, para contribuir a mejorar la seguridad de la sangre. ⁽²⁰⁾

Se conoce que los pacientes en hemodiálisis constituyen un grupo de riesgo dentro de la epidemiología de la hepatitis B. ⁽²¹⁾ La prevalencia del VHB ha experimentado una reducción considerable en los pacientes de hemodiálisis cubanos, después que se implementó la vacunación con Heberbiovac HB. ⁽²²⁾ La eficacia del esquema de vacunación que se aplica en estos pacientes, ha permitido mantener el comportamiento decreciente de los marcadores de infección del VHB en este grupo vulnerable.

Aunque los índices de seroconversión inducidos por la vacuna contra el VHB no son óptimos en los hemodializados, es indudable que su administración ha contribuido a disminuir la morbilidad y la mortalidad por esta enfermedad en los servicios de hemodiálisis. Los resultados demostraron la necesidad de mantener las medidas universales de prevención y control de la hepatitis B en estos servicios; ya que existen pacientes que, a pesar de estar incluidos en el programa de inmunización contra el virus 10,52 %, carecen de títulos protectores de anticuerpos anti-HBsAg. Además, teniendo en cuenta el compromiso inmunológico que presentan estos pacientes, es importante mantener niveles elevados de cobertura vacunal, ya que al infectarse con el VHB se convierten en reservorios crónicos del virus. Feng y colaboradores en un estudio multicéntrico demostraron que la administración de dosis altas de la vacuna recombinante contra el VHB a pacientes en hemodiálisis, se correlacionó con la inmunogenicidad y la persistencia de los anticuerpos anti-HBsAg. ⁽²³⁾

En este trabajo se presenta un estudio preliminar, sobre el posible papel de la inmunogenética en la respuesta inmune humoral a la vacuna, en individuos cubanos. Con respecto a la combinación genotípica AA/AA y el bajo índice de seroconversión a los anticuerpos anti-HBsAg, un resultado similar fue obtenido por Grzegorzewska y colaboradores en una población de Polonia. ⁽¹⁰⁾ Incluso, algunos investigadores que sugieren introducir adyuvantes que modifiquen la hiporrespuesta a la vacuna recombinante contra el virus, en individuos con genotipos poco productores de IL-12. ⁽²⁴⁾ Al identificar la variante GG/AA de IL-12A/IL-12B en los sujetos hipo e hiperresponde-

dores; se pone en evidencia que probablemente otros genes de la respuesta inmune no estudiados podrían modificar la respuesta de anticuerpos anti-HBsAg a la vacuna Heberbiovac HB. Es recomendable realizar un estudio mayor, que involucre un número mayor de sujetos para definir la utilidad de este marcador molecular como predictor de respuesta post-vacunal en la población cubana. Como valor añadido de este estudio, es que se demuestra que una dosis de Heberbiovac HB podría ser suficiente para inducir una elevada respuesta humoral protectora (anti-HBsAg), en individuos con antecedentes de recibir esquemas completos (3 dosis) de vacunación.

El abordaje integral del comportamiento de los marcadores de infección, exposición y protección contra del VHB que se realizó en este estudio, demuestra el impacto de la vacunación con Heberbiovac HB a 26 años de su inclusión en el PNI. Además, se confirma que la vacuna cubana tiene una inmunogenicidad elevada en los pacientes cubanos en hemodiálisis, y la validez de los esquemas de vacunación que se aplican en estos individuos ya que garantizan una eficacia adecuada. Por primera vez, se identifica que probablemente la respuesta humoral a la vacuna Heberbiovac HB, podría estar genéticamente determinada en individuos cubanos, lo que puede conllevar a diseñar adyuvantes personalizados que modifiquen la respuesta post-vacunal en individuos con variantes asociadas con niveles bajos de anti-HBsAg. Este constituye un estudio preliminar, y su alcance queda limitado por el número reducido de muestras analizadas, las que mostraron resultados heterogéneos que incluyó el grupo control. Los hallazgos obtenidos con relación a donantes de sangres sin niveles protectores de anticuerpos anti-HBsAg y nacidos después de introducida la vacunación contra el VHB en el PNI, permiten hacer recomendaciones al programa nacional de prevención y control de las hepatitis virales. Por tanto, es necesario realizar un estudio más amplio, para determinar el rango de edad en el que se produce la caída de los anticuerpos anti-HBsAg, y consecuentemente administrar una reactivación con la vacuna Heberbiovac HB, lo que garantiza la inmunidad contra el virus y contribuye a la eliminación de la hepatitis B en Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Necesidad de actuar urgentemente a nivel mundial contra las hepatitis. [Citado 22 Feb 2019] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/21-04-2017-new-hepatitis-data-highlight-need-for-urgent-global-response>.
2. Fact-sheet: hepatitis B. Organización Mundial de la Salud; 2018. [Citado: 4 abril 2020] Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.

3. Michel ML. Vaccination against hepatitis B: success and challenges. *Medicine Sci.* 2016; 32: 739-745. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/20163208022>.
4. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2016. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2016. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>
5. Bello Corredor M, Rodríguez Lay Lde L, Delgado González G, et al. Surveillance in children of mothers positive to hepatitis B surface antigen, 2000-2002. *Rev Cubana Med Trop.* 2004;(56):31-4.
6. Montalvo MC, Delgado G, Díaz M, et al. Evaluación de la respuesta humoral a la vacuna Heberbiovac HB en pacientes hemodializados de Ciudad de La Habana. *Rev Biomed.* 2010;(21):5-12 DOI: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v21i1.143>.
7. López L, Egües LI, Pérez A, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962-2016. *Rev Panam Salud Pública.* 2018;(42): e34. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>.
8. Makhoulf NA, Farghaly AM, Zaky S, et al. The efficacy of hepatitis B vaccination program in upper Egypt: Flow cytometry and the evaluation of long term immunogenicity. *J Med Virol.* 2016; (88):1567-75. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.24506>
9. Estevez ZC, Betancourt AA, Muzio Gonzalez V, et al. Immunogenicity and safety assessment of the Cuban recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults. *Biologicals.* 2007; (35):115-22. DOI: [10.1016/j.biologicals.2006.06.001](https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2006.06.001).
10. Romero Martínez K, Pérez Guevara MT, García Agramonte N, Sánchez Diéguez E. Validación del sistema UMELISA HBsAg PLUS utilizando muestras de suero de cordón umbilical. *Rev cubana Med Trop.* 2013; (65):46-56. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602013000100006&nrn=iso
11. Montalvo MC, Rodríguez LA, López D, Bello M, Marrero B, Sánchez ML. Tendencia de los marcadores del virus de la hepatitis B en donantes de sangre cubanos. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoterapia.* 2020;36(1). e1170. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v36n1/1561-2996-hih-36-01-e1076.pdf>
12. Montalvo MC, Delgado G, Díaz M, Rodríguez L. Sero-prevalencia de marcadores de hepatitis B y factores de riesgo asociados en pacientes de hemodiálisis de Ciudad Habana, 2002-2003. *Nefrología* 2007; 27(2):234-235 Disponible en: <https://revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699507020932>
13. Grzegorzewska AE, Wobszal PM, Sowinska A, et al. Association of the interleukin-12 polymorphic variants with the development of antibodies to surface antigen of hepatitis B virus in hemodialysis patients in response to vaccination or infection. *Mol Biol Rep.* 2013;(40):6899-6911. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2809-7>.
14. André FE. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990;(8): s74-8.
15. Seo DH, Whang DH, Song EY, et al. Occult hepatitis B virus infection and blood transfusion. *World J Hepatol.* 2015;(7):600-6. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122523>
16. Krawczyk A, Ludwig C, Jochum C, et al. Induction of a robust T- and B-cell immune response in non- and low-responders to conventional vaccination against hepatitis B by using a third generation PreS/S vaccine. *Vaccine.* 2014;(32):5077-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.076>
17. Montalvo MC, Barroso P, López D, et al. Papel del polimorfismo de un simple nucleótido de la interleucina 12 y la expresión de interferón gamma en la respuesta de anticuerpos a la vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B. *Rev Biomed.* 2019;30(3):67-76 DOI: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v30i3.694>
18. Sahana HV, Sarala N, Prasad SR. Decrease in Anti-HBs Antibodies over Time in Medical Students and Healthcare Workers after Hepatitis B Vaccination. *BioMed Res Inter.* 2017;2017:1327492. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/1327492>
19. Osiowy C. From infancy and beyond... ensuring a lifetime of hepatitis B virus (HBV) vaccine-induced immunity. *Hum Vaccines & Immuno.* 2018;14:2093-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1462428>
20. Wang Z, Zeng J, Li T, et al. Prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in a blood donor population born prior to and after implementation of universal HBV vaccination in Shenzhen, China. *BMC Infect Dis.* 2016;(16):498. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1834-2>
21. Chang MS, Nguyen MH, Fujimoto M, et al. Epidemiology of hepatitis B and the role of vaccination. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; (31): 239-247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.05.008>
22. Cordeiro VM, Martins BCT, Teles SA, et al. Decline in hepatitis B and C prevalence among hemodialysis patients in Tocantins, Northern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2018; (30); 60:e36. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201860036>
23. Feng Y, Shi X, Shi J, et al. Immunogenicity, antibody persistence, and safety of the 60 mug hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled trial. *Expert Rev Vaccines* 2017; (16):1045-52. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1367667>
24. Verso MG, Lo Cascio N, Noto Laddeca E, et al. Predictors of Hepatitis B Surface Antigen Titers two decades after vaccination in a cohort of students and post-graduates of the Medical School at the University of Palermo, Italy. *Ann Agric Environ Med.* 2017; (24):303- 6. DOI: <https://doi.org/10.26444/aaem/74716>

Recibido: 04/05/2020

Aprobado: 23/11/2020

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de autoría

1. Conceptualización: María Caridad Montalvo Villalba, Licel de los Ángeles Rodríguez.
2. Curación de datos: María Caridad Montalvo Villalba, Licel de los Ángeles Rodríguez, Licel de los Ángeles Rodríguez Lay, Dayesi López Hernández, Marité Bello Corredor, Manuel Díaz González, Idamis Fernández Jure, Yaima Esther González Suno, Hilda Cabrales Rondón, Ariel Legrá Ayala.

3. Análisis formal: María Caridad Montalvo Villalba, Licel de los Ángeles Rodríguez, Licel de los Ángeles Rodríguez Lay, Marité Bello Corredor.
4. Adquisición de fondos: no procede
5. Investigación: María Caridad Montalvo Villalba.
6. Metodologías: no procede.
7. Administración de proyecto: no procede.
8. Recursos: no procede.
9. *Software*: no procede.
10. Supervisión: no procede.
11. Validación: no procede.
12. Visualización: no procede.
13. Redacción-borrador original: María Caridad Montalvo Villalba.
14. Redacción-revisión y edición: María Caridad Montalvo Villalba, Licel de los Ángeles Rodríguez Lay, Dayesi López Hernández, Ma-

rité Bello Corredor, Manuel Díaz González, Yaima Esther González Suno, Hilda Cabrales Rondón, Ariel Legrá Ayala.

Financiación

Esta investigación fue financiada por el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí.

Cómo citar este artículo

Montalvo Villalba MC, Rodríguez Lay LÁ, López Hernández D, Bello Corredor M, Díaz González M, Fernández Jure I, González Suno YE, Cabrales Rondón H, Legrá Ayala A. Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B a 26 años de la primera inmunización en Cuba. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2021 [citado en día, mes, año]; 11(2):e836. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/836>

