

DOSIS DE REFUERZO Y MONITORIZACIÓN SEROLOGICA TRAS LA VACUNACIÓN DE LA HEPATITIS B.

Columnista Experto de SIIC
Dr. José Ramón Pallás Álvarez



Colaborador Honorífico del Area de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Subdirector Médico
Centro Penitenciario de Burgos, España
en colaboración con el doctor

Javier Llorca Díaz, Profesor Titular del Area de Medicina Preventiva y
Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria

Otro trabajo publicado: Pallás JR, Gómez Holgado MS, Llorca J, Delgado M: «Vacunación de la hepatitis B. Indicaciones del test serológico postvacunal y de la dosis de refuerzo », Revista Española de Salud Pública 74:475-482, 2000

Santander, España. **(especial para SIIC)**

En individuos inmunocompetentes no parece necesario el control serológico para aplicar dosis de refuerzo de la vacunación de la hepatitis B, al menos en los primeros 5-10 años. El seguimiento posvacunación sólo es necesario en inmunodeprimidos y en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

RESUMEN

La vacunación estándar (con 3 o 4 dosis) de la hepatitis B es efectiva en individuos inmunocompetentes, ya que permite en la gran mayoría de los casos un título de antiHBs protector (>10 UI/l). Sin embargo, existen diversos grupos de riesgo en los que las tasas de seroconversión son menores (fundamentalmente en inmunodeprimidos). Pautas de vacunación con el doble de dosis y la administración intradérmica de la vacuna recombinante se han postulado como alternativas para asegurar una seroprotección vacunal. En todo caso, parece necesario realizar un seguimiento serológico posvacunación en grupos de riesgo, donde la dosis de refuerzo está indicada y generalmente es efectiva. Así, en los pacientes en hemodiálisis, HIV positivos y hepatitis crónica por virus C existen intentos de protocolización de la dosis de refuerzo, debido al alto riesgo de infección por HBV. No obstante, hacen falta estudios adicionales ya que no existe consenso unánime sobre el momento y la periodicidad para utilizarla.

Palabras clave: vacuna de hepatitis B, hepatitis B/serología, hepatitis B/inmunología, dosis de refuerzo.

ABSTRACT

The standard hepatitis B vaccination (with 3 or 4 doses) is effective among immune-competent subjects, since elicit protective anti-HBs levels (above 10 UI/l) in most people. Nevertheless, there are various high-risk groups whose seroconversion status is lower (especially to subjects with immunodeficiency).

Schedule vaccination with double doses and intradermal administration of recombinant hepatitis B vaccine has been postulate as alternatives to make sure seroprotective vaccination. In any case, postvaccination antibody testing seems necessary among high-risk groups, in which the booster dose has been recommended and is generally effective. Like this, in patients receiving hemodialysis, anti-HIV-1 seropositives, and chronic hepatitis C there are purposes of planning booster doses, due to high risk to HBV infection.

Additional studies are necessary and unanimous consensus does not exist about to the appropriate timing and periodicity for administration.

Key words: hepatitis B vaccine, hepatitis B/serology, hepatitis B/immunology, booster dose.

INTRODUCCION

La efectividad de la vacuna de la hepatitis B ha sido ampliamente demostrada, en base a la respuesta inmune tras la administración del antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg).¹ Aunque la política de vacunación más extendida está basada en el uso de tres dosis (0, 1, y 6 meses), existen países que aplican una pauta con 4 dosis (0, 1, 2, 12 meses), lo que confiere una inmunidad más duradera.² El título de anticuerpos tras la administración de las tres dosis oscila entre 0 Unidades Internacionales/litro (UI/l) y más de 10 000 UI/l, siendo considerados (salvo en el Reino Unido) como títulos protectores los superiores a 10 UI/l.³⁻⁵ Tras la vacunación primaria con 3 o 4 dosis existen individuos cuyo grado de protección inmunológica no es la adecuada. Esta situación plantea muchos interrogantes en la comunidad científica: ¿Es necesaria la monitorización serológica? ¿Si es así, cuándo realizarla? ¿Cuándo y en qué casos se debe aplicar dosis de refuerzo? Estas y otras cuestiones tratan de ser abordadas en este artículo.

FUNDAMENTOS INMUNOLOGICOS

Tras la vacunación primaria se produce una proliferación clonal con elevación de los linfocitos B memoria (fundamentalmente a expensas de la tercera dosis, la cual actúa inmunológicamente como una dosis de refuerzo), que pueden diferenciarse y producir anticuerpos antiHBs en pocos días.^{6,7} La cinética de la respuesta humoral a la estimulación antigénica está fuertemente correlacionada con la respuesta celular tipo T.⁸ Los linfocitos T precursores se incrementan en mayor medida en aquellos individuos que reciben dosis suplementaria de vacuna.⁹ Cuanto mayor inicialmente es el nivel de antiHBs obtenido, mayor es la duración de la protección serológica.^{10,11} La duración de la protección de la vacuna puede influenciarse también por repetidas exposiciones al HBV.¹² La memoria inmunológica de respuesta puede mantenerse a pesar de existir niveles indetectables de antiHBs.¹³ Por consiguiente, la duración real y efectiva de la memoria inmunológica es todavía una incógnita.^{14,15}

SEGUIMIENTO POSVACUNACION

El título de antiHBs desciende progresivamente tras la vacunación primaria.¹⁶ El test serológico posvacunación no suele realizarse en las campañas de vacunación infantil. Cuando se realiza el test se pretende mantener los niveles de antiHBs por encima de 10 UI/l, y por tanto administrar dosis de refuerzo.¹⁷ El interrogante está en discernir cuál es la protocolización más idónea de los test serológicos y la dosis de refuerzo, tal como han realizado algunos autores^{18,19} [tabla 1].

TABLA 1. Guías para la dosis de refuerzo según los títulos de anti-HBs alcanzados.

REFERENCIA	TÍTULOS	DOSIS DE REFUERZO
Iwarson (1993)	anti-HBs < 10 UI/l	inmediatamente
	anti-HBs 10-100 UI/l	a los 6-12 meses
	anti-HBs 101-1000 UI/l	después de 1 año
	anti-HBs 1000-10 000 UI/l	después los 3,5 años
	anti-HBs >10 000 UI/l	después de 7-10 años
Tilzey et al (1994)	anti-HBs 10-500 UI/l	inmediatamente
	anti-HBs 500-4000 UI/l	después de 5 años
	anti-HBs >4000 UI/l	después de 10 años

1. Dosis de refuerzo en los no respondedores

Se consideran que no responden aquellos individuos que tras la vacunación primaria presentan niveles de antiHBs por debajo de 10 UI/l,²⁰ y de baja respuesta a aquellos vacunados con niveles entre 10-100 UI/l. Se postula como causa fundamental de esta situación inmunológica la ausencia de respuesta humoral durante la vacunación primaria. Los defensores de la dosis de refuerzo se apoyan en diversos argumentos. Por un lado, consideran que ésta puede actuar como estímulo de la respuesta humoral,²¹ con un rápido aumento de los niveles de anticuerpos desde el 4º día.⁷ También argumentan el riesgo de desarrollar la hepatitis B en los no que responden.²² La mayoría de los estudios ha demostrado la eficacia de la dosis de refuerzo, siendo ésta mayor en los más jóvenes.^{21,23} Los detractores, sin embargo, se basan en la retención de la memoria inmunológica con la vacunación primaria.²⁴ Tras realizar el seguimiento posvacunación en individuos inmunocompetentes varios años después (6.5 años), se ha

observado que el 85% de los analizados tenían niveles de antiHBs seroprotectores.²⁵

2. Recomendaciones sobre la aplicación de la dosis de refuerzo

Aunque pueden ser necesarias hasta 3 dosis de refuerzo para obtener inmunoprotección,²³ no es preciso realizar un nuevo plan de revacunación con tres dosis. Por otro lado, la mayoría de los autores consideran más importante todavía el riesgo individual de infección por el HBV que la inmunidad protectora alcanzada en un momento puntual.⁷ Así, se propone administrar únicamente las dosis adicionales de refuerzo que sean necesarias en función del grupo de riesgo.^{26,27} El Grupo de Consenso Europeo sobre Inmunidad frente a la Hepatitis B ha elaborado una serie de recomendaciones prácticas sobre la dosis de refuerzo por grupos de población o grupos de riesgo.²⁸ Vamos a exponer los grupos de población más importantes.

○ Niños y adolescentes

No existe evidencia de que sea necesaria la dosis de refuerzo en este colectivo,²⁶ por lo que no se recomienda en principio. La vacunación puede realizarse incluso desde la primera semana de vida, aunque en el caso de recién nacidos pretérmino la protección conferida con 3 dosis parece ser menor.²⁹ En la pauta 0-1-6 meses de vida, se estima que la protección dura al menos 4-6 años³⁰ y puede además utilizarse combinada con otras (como la pentavalente difteria-tétanos-tosferina- HB-polio inactivada). Realizada antes de los 5 años de edad confiere una consistente protección, al menos durante 12 años.³¹ El tipo de vacuna recombinante utilizada influye en el título de antiHBs obtenido.³² Pero aunque presenten niveles indetectables de antiHBs tras la vacunación primaria, la memoria inmunológica conferida puede durar al menos 8 años.³³ Recientemente se han notificado buenos resultados con la administración intradérmica de la vacuna en edad preescolar.³⁴

○ Riesgo ocupacional y trabajadores sanitarios

La mayoría de los autores no consideran necesaria la dosis de refuerzo en este colectivo. Así, tras analizar el título de a los 3 y 13 meses de la dosis de refuerzo, se argumenta que la monitorización serológica y la dosis de refuerzo no es precisa,³⁵ en consonancia con estudios previos.^{16,36} Incluso tras analizar el título de antiHBs tras 6 o más años, se observa inmunoprotección en alto porcentaje sin necesidad de dosis de refuerzo.³⁷ No obstante, en los casos en que se realice el test serológico posvacunación y éste sea menor de 10 UI/l, se recomienda dar la dosis de refuerzo.²⁸ En estos casos, se han comunicado resultados satisfactorios utilizando la administración intradérmica de la vacuna recombinante.³⁸

○ Uso de drogas intravenosas (UDI)

La respuesta a la vacuna en este colectivo suele ser satisfactoria,³⁹ por lo que no se recomienda en principio la dosis de refuerzo. Sin embargo, en el caso de UDI con hepatitis crónica por virus C o con infección por el HIV, el número de los que no responden aumenta significativamente.^{27,28}

○ Hepatitis crónica por virus C

En este colectivo, la dosis de refuerzo permite una seroconversión entre el 74% y el 88%. Además, se postula que la administración de doble dosis de vacuna en pauta corta (0-1-2 meses) puede ser segura y efectiva, con la salvedad de los cirróticos.⁴⁰ En pacientes transplantados de hígado con cirrosis y seropositividad al HBsAg previa al trasplante, se ha investigado la eficacia de la vacunación con una pauta de refuerzo en tres ciclos de vacunación, con hasta 12 dosis (6 intramuscular y 6 intradérmica) siendo los resultados desalentadores.⁴¹

○ Inmunodeprimidos

Dado que los inmunodeprimidos responden peor a la vacunación primaria,^{42,43} se recomienda la dosis de refuerzo y test posvacunación cada 6-12 meses en HIV positivos y pacientes en hemodiálisis.²⁸ Diversos estudios sugieren dar en los infectados por el HIV el doble de la dosis vacunal habitual (40 microgramos) o regímenes con más de 3 dosis que permitan obtener mejores tasas de seroconversión.^{43,44} Se ha comunicado seroconversión transitoria al AgHBs en pacientes en hemodiálisis crónica durante las 4 primeras semanas tras la vacunación, lo que indica el alto riesgo de infección.⁴⁵ Se estima que es efectiva la dosis de refuerzo en alrededor del 50% de los pacientes.⁴⁶

○ Otros grupos de riesgo

La vacunación primaria es suficiente y efectiva para otros grupos, como los viajeros ocasionales a zonas endémicas, residentes de instituciones mentales, inmigrantes y contactos de portadores del HBsAg. Por tanto, no se recomienda la dosis de refuerzo.²⁸

A modo de conclusión, podemos decir que en individuos inmunocompetentes no parece necesaria la monitorización serológica para aplicar dosis de refuerzo, al menos en los primeros 5-10 años. El seguimiento posvacunación sólo es necesario en inmunodeprimidos con o sin infección por el HIV y en pacientes con hepatitis crónica por virus C. Aunque no existe consenso entre la comunidad científica, cada vez son mayores los intentos de protocolizar la dosis de refuerzo en estos grupos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szmuness W, Stevens CE, Zang EA, Harley EJ, Kellner A: A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. *Hepatology* 1981; 1:377-85.
2. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Immune responses to late booster doses of hepatitis B vaccine. *J Med Virol* 1985; 17: 249-254.
3. Salisbury DM, Begg NT, editores. *Immunisation against infectious disease*. London: HM Stationery Office: 1996; p. 95-108.
4. Centers for Disease Control. Recommendations of the Immunisation Practices Advisory Committee. Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 1985; 34: 329-35.
5. World Health Organization. Informal consultation on quadrivalent diphtheria-tetanus-pertussis-hepatitis B vaccine: final report. Geneva: WHO, 1992.
6. Davidson M, Krugman S. Recombinant yeast hepatitis B vaccine compared with plasma-derived vaccine: immunogenicity and effect of a booster dose. *J Infect* 1986; 13 (suppl A): 31-8.
7. Wisnans PJ, Van Hattum J, Mudde GC, Enderman HJ, Poel J, De Gast GC. Is booster injection with hepatitis B vaccine necessary in healthy responders? A study of the immune response. *J Hepatol* 1989; 8: 236-40.
8. Leroux-Roels G, Van Hecke E, Michielson W, Voet P, Hauser P, Petre J. Correlation between in vivo humoral and in vitro cellular immune responses following immunisation with hepatitis B surface antigen (HbsAg) vaccines. *Vaccine* 1994; 12: 812-18.
9. Avanzini MA, Belloni C, Soncini R, Ciardelli L, de Silvestri A, Pistorio A, Tinelli C, Maccario R, Rondini G. Increment of recombinant hepatitis B surface antigen-specific T-cell precursors after revaccination of slow responder children. *Vaccine* 2001; 19: 2819-24
10. Jilg W, Schmidt M, Zachoval R, Deinhardt F. Hepatitis B vaccination: how long does protection last? *Lancet* 1994; 2: 458.
11. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echemberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209-14.
12. Bulkow LR, Wainwright RB, McMahon BJ, Parkinson AJ. Increases in levels of antibody to hepatitis B surface antigen in a immunized population. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 933-7.
13. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Immune response to hepatitis B revaccination. *J Med Virol* 1988; 24: 377-84.
14. Krugman S, Davidson M. Hepatitis B vaccine: prospects for duration of immunity. *Yale J Biol Med* 1987; 60: 333-8.
15. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip HY. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992; 91: 170-3.
16. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 1988; 1: 201-7.
17. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Is there a need for boosters of hepatitis B vaccine. *Viral Hepatitis Rev* 1998; 4: 43-46.
18. Iwarson S: Strategies for immunisation against hepatitis B in western Europe. *Vaccine* 1993; 11 (suppl 1): S 18-20.
19. Tilzey AJ, Palmer SJ, Banatvala JE, Vines SK, Gilks WR. Hepatitis B vaccine boosting among young healthy adults. *Lancet* 1994; 344: 1438-40.
20. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Acute hepatitis B after vaccination. *Lancet* 1995; 345: 261-2.
21. Chiamonte M, Ngatchu T, Majori S, Baldo V, Moschen ME, Renzulli G et al. Response to an extra dose of hepatitis B vaccine and specific antibody persistence in nonresponders to primary immunisation. *Scan J Gastroenterol* 1995; 30: 601-3.
22. Bortolotti F, Crivellaro C, Pornaro E, Realdi G. hepatitis B in nonresponder to hepatitis B vaccine. *Infection* 1988; 16: 119-20.
23. Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, Hobel W, Stanbury W, Bock HL, et al. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose after hepatitis B vaccine schedule. Results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 1997; 15: 349-52.
24. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 1019-27.
25. Ayerbe MC, Perez-Rivilla A and ICOVAHB group. Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:150-6
26. Belloni C, Pistorio A, Tinelli C, Komakec J, Chirico G, Rovelli D, et al. Early immunisation with hepatitis B vaccine: a five-year study. *Vaccine* 2000; 18: 1307-11.
27. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 31: 230-4.
28. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000; 355:561-5.
29. Freitas da Motta MS, Mussi-Pinhata MM, Jorge SM, Tachibana Yoshida CF, Sandoval de Souza

- CB. Immunogenicity of Hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life. *Vaccine* 2002; 20:1557- 1562.
30. Kato H, Nakata K, Hamasaki K, Hida D, Ishikawa H, Aritomi T, et al. Long- term efficacy of immunization against hepatitis B virus in infants at high-risk analyzed by polymerase chain reaction. *Vaccine* 1999; 18: 581-7.
 31. Gregorek H, Madalinski K, Woynarowski M, Mikolajewicz J, Syczewska M, Socha J. The IgG subclass profile of anti-HBs response in vaccinated children and children seroconverted after natural infection. *Vaccine* 2000; 18: 1210-7.
 32. Duval B, Boulianne N, De Serres G, Laflamme N, De Wals P, Masse R, et al. Comparative immunogenicity under field conditions of two recombinant hepatitis B vaccines in 8-10-year-old children. *Vaccine* 2000; 18: 1467-72.
 33. Cassidy WM, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics* 2001; 107:626-31.
 34. Kurugol 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; 19:3936-9.
 35. Williams JL, Christensen CJ, McMahon BJ, Bulkow LR, Cagle HH, Mayers JS, Zanis CL, Parkinson AJ, Margolis HS. Evaluation of the response to a booster dose of hepatitis B vaccine in previously immunized healthcare workers. *Vaccine* 2001; 19:4081-5.
 36. Westmoreland D, Player V, Heap DC, Hammond A. Immunisation against hepatitis B-what can we expect? Results of a survey of antibody response to immunisation in persons 'at risk' of occupational exposure to hepatitis B. *Epidemiol Infect* 1990; 104: 499-509.
 37. Trivello R, Chiamonte M, Ngatchu T, Baldo V, Majori S, Moschen ME, et al. persistence of anti-HBs antibodies in health care personnel vaccinated with plasma-derived Hepatitis B vaccine and response to recombinant DNA HB booster vaccine. *Vaccine* 1995; 13: 138-41.
 38. Playford EG, Hogan PG, Bansal AS, Harrison K, Drummond D, Looke DF, Whitby M. Intradermal recombinant hepatitis B vaccine for healthcare workers who fail to respond to intramuscular vaccine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:87-90.
 39. Borg L, Khuri E, Wells A, Melia D, Bregaza NV, Ho A, Kreek MJ. Methadone-maintained former heroin addicts, including those who are anti-HIV- 1 Seropositive, comply with and respond to hepatitis B vaccination. *Addiction* 1999; 94: 489-493.
 40. Idilman R, De MN, Colantoni A, Nadir A, Van T. The effect of high dose and short interval HBV vaccination in individuals with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:435-9.
 41. Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, Lionetti R, Casciani CU, Tisone G. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35:176-81.
 42. Seaworth B, Drucker J, Starling J, Drucker R, Stevens C, Hamilton J. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure. *J Infect Dis* 1988; 157: 332-7.
 43. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000; 18: 1161-5.
 44. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS* 1994; 8: 558-9.
 45. Ly D, Yee HF Jr, Brezina M, Martin P, Gitnick G, Saab S. Hepatitis B surface antigenemia in chronic hemodialysis patients: effect of hepatitis B immunization. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:138-41.
 46. Peces R, Laures AS. Persistence of immunologic memory in long-term hemodialysis patients and healthcare workers given hepatitis B vaccine: role of a booster dose on antibody response. *Nephron* 2001; 89:172-6.

● TRATAMIENTO CON PROBIOTICOS DE LAS INFECCIONES URINARIAS Y VAGINALES



Columnista Experto de SIIC
Dr. Gregor Reid

Profesor de Microbiología e Inmunología, University of Western Ontario y Lawson Health Research Institute, London, Ontario, Canadá

Otro trabajo publicado: «*Lactobacillus* strains and vaginal ecology», *JAMA* 287:1940- 1941, 2002

London, Canadá (**especial para SIIC**)

En un mundo que asiste preocupado al avance de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, los probióticos se perfilan como una alternativa promisoriosa.

RESUMEN

Los siguientes comentarios son la continuación de una publicación anterior que, a modo de revisión, abordaba el tema de los probióticos y los alimentos funcionales para la salud urinaria. Estas son mis percepciones de los adelantos más significativos logrados desde su publicación, así como mis impresiones personales acerca del futuro de este campo de la ciencia. He intentado dar a estas líneas una perspectiva sudamericana ya que será leído por muchos lectores de esa región. En síntesis, el desarrollo de probióticos destinados a la salud urinaria y vaginal está progresando satisfactoriamente, y se han identificado cepas con propiedades adecuadas para reducir la recurrencia de las infecciones.

Palabras clave: probióticos, infecciones vaginales y urinarias, *Lactobacillus*.

ABSTRACT

The following comments are made as a follow up to previous publication of a review on probiotics and functional foods for urinary health. These are my perceptions of significant advances made since the publication, as well as my personal impressions of where the field is going. I have attempted to give a South American perspective as many readers of this article will be based there. In summary, the development of probiotics for urinary and vaginal health is progressing well, and strains have been identified with properties designed to reduce recurrence of infections.

Key words: probiotics, urinary, vaginal infections, *Lactobacillus*.

COMENTARIO

Desde la publicación de mi trabajo acerca de la terapia probiótica y las comidas funcionales para la prevención de las infecciones del tracto urinario (1) se han publicado varios estudios importantes sobre este tema. La revisión original documentó los fundamentos racionales para el empleo de probióticos contra los uropatógenos, la mayor parte de los cuales provienen, siguiendo una vía ascendente, desde un origen intestinal/rectal hacia la vagina, y desde allí por la uretra hasta la vejiga. Nosotros teorizamos que estas infecciones podrían reducirse interfiriendo con su emergencia del intestino y posterior dominio del medio vaginal. Por ello hemos propuesto que la ingesta de probióticos («microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped») (2) puede conducir a que éstos no sólo compitan con la ascensión de patógenos intestinales sino también se abran paso hacia la vagina desde el recto, ayudando a proteger al huésped.

Dos estudios han mostrado ahora que el uso de tales probióticos orales puede lograr, de hecho, un grado de restauración y mantenimiento de la flora vaginal normal e, incluso en algunos casos, erradicar la vaginosis bacteriana asintomática (3,4). Estos resultados han sido confirmados por un extenso estudio aleatorizado con control placebo, el cual también mostró una disminución significativa de levaduras y coliformes en la vagina (inédito). Estos son hallazgos importantes, y la tipificación molecular ha verificado que las dos cepas, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus fermentum* RC-14, colonizaron la vagina en varias mujeres. Desde mi punto de vista, el punto crítico no es que estas dos cepas colonicen en todos los casos, sino el que su ingestión ayude a que la propia flora de la persona despliegue sus propias defensas, quizás a través de citoquinas inflamatorias y de la sIgA para prevenir la infección. No todas las cepas de probióticos pueden hacer esto, por cierto; el *L. rhamnosus* GG, una cepa que ha demostrado ser eficaz para reducir la morbilidad del tracto intestinal, fue incapaz de reducir la tasa de recurrencia de infecciones del tracto urinario, tal como fue mostrado en un estudio de tres brazos, mientras que el jugo de arándano agrio sí lo logró (5).

Yo había propuesto que, en algunos pacientes, los patógenos necesitan «sembrar» continuamente la vejiga para que la infección permanezca, y que una vez que el «el suministro» o «los refuerzos» vaginales se agotan, la infección puede resolverse. No he visto respuesta alguna a esta propuesta, pero será interesante observar si puede explicar algunos de los casos conocidos de resolución de infecciones del tracto urinario sin tratamiento antibiótico.

En cuanto a los antibióticos, está surgiendo más evidencia acerca de la resistencia a las drogas mayores, entre las que se encuentran las fluoroquinolonas y la trimetoprima- sulfametoxazol. Esto hace imperativo que se usen éstos y otros agentes sabiamente, por el tiempo más corto posible para lograr el éxito, y no para profilaxis. Ese último uso nunca me ha gustado particularmente, aunque entiendo que puede ser eficaz para detener los ciclos repetidos de infecciones. Dado el inmenso número de personas afectado por esta enfermedad, es una vergüenza que no se hayan hecho más esfuerzos para encontrar regímenes alternativos para su manejo. La publicación de un estudio cuya conclusión es que la infección urinaria tiene un impacto perjudicial significativo sobre la calidad de vida (6) demuestra más acabadamente la severidad de este problema. Con centenares de millones de mujeres padeciendo infecciones urinarias cada año, es casi criminal que las agencias gubernamentales no hayan apoyado la investigación y que las compañías farmacéuticas no hayan puesto su atención sobre las estrategias alternativas para su tratamiento.

Otro problema crítico es el ambiente regulador. Si una sustancia es un alimento no se permiten, en esencia, reclamos de salud. Y si es una droga, las oportunidades de comercializarlo y recuperar el dinero invertido son muy escasas. Así, muchas de las innovaciones caen por la borda porque los que poseen recursos de capital no pueden desarrollarlos y venderlos. Los probióticos son principalmente provistos en la actualidad a través de los productos lácteos, así como en píldoras o cápsulas de suplemento dietético. En el último caso, pertenecen a una zona intermedia entre la definición de alimento y la de droga. Por ejemplo, los óvulos vaginales que contienen cepas aprobadas para utilización oral como alimento, no lo son realmente cuando recubren el epitelio vaginal, y tampoco son agentes farmacéuticos.

Nosotros hemos demostrado categóricamente que la inserción de *L. rhamnosus* GR-1 y una segunda cepa como el *L. fermentum* B-54 o RC-14 conduce a la colonización vaginal y a una flora saludable mejorada. De hecho, un estudio reciente mostró que los GR-1 y RC-14, aplicados mediante una cápsula vaginal, podrían colonizar a la huésped (7) y desplazar a los patógenos de la vaginosis bacteriana (inédito). Estas cepas también produjeron metabolitos que matan a los virus en cuestión de minutos (7). Otros lactobacilos aislados que poseen utilidad urogenital han sido investigados en Tucumán, Argentina. ¿Por qué estas cepas vaginales naturales siguen siendo consideradas como una droga cuando constituyen una terapia natural vaginal? La respuesta podría ser que es más fácil para la burocracia tener dos secciones (alimentos y drogas) que tres (en la tercera se ubicarían los probióticos) dentro del organismo de control.

Si los probióticos realmente funcionan, ¿por qué no pueden ser considerados como un suplemento para la salud que reduce el riesgo de infecciones urinarias y vaginales? Las razones por las cuales este último punto es importante son dobles. ¿Se debe informar a los consumidores qué cepas de probióticos han demostrado efectos sobre la salud? En este mismo momento, los reclamos son tan vagos y los datos de respaldo inexistentes para la mayoría de los productos que los consumidores no pueden decir cuáles son buenos a menos que hagan una búsqueda en Medline. ¿Cuántos pacientes tienen el tiempo y las herramientas para hacer esto? La segunda razón es que los fabricantes o distribuidores prefieren tener un producto único en lugar de uno igual al de la competencia, por lo que las oportunidades de que las cepas eficaces estén disponibles para una población amplia son remotas. Odio involucrar al dinero en esta situación, pero con toda seguridad los consumidores no verán los productos a menos que alguien invierta el dinero y obtenga algún tipo de ganancia. Así, las pérdidas en la industria farmacéutica debidas a productos fallidos y procesos regulatorios caros implican que, cuando los laboratorios efectivamente obtienen un producto para comercializar, su precio se encuentra habitualmente muy por encima del costo de la propia droga como modo de resarcimiento. Siendo optimista, creo que los probióticos de precio razonable estarán disponibles en el futuro, y que las industrias farmacéutica y alimentaria tratarán de conseguir esas nuevas oportunidades de negocio. Como consumidor, espero que esto suceda pronto para que las personas puedan beneficiarse con el acceso a las cepas eficaces.

Los aspectos regulatorios y científicos de los probióticos están alcanzando finalmente la atención de varios gobiernos y agencias, incluso la FDA, los centros para el control de enfermedades, la Organización Mundial de la Salud y las Naciones Unidas. Una de las razones es el problema de la resistencia antibiótica, y la presión de Europa sobre América para dejar de usar antibióticos en los alimentos para el ganado. Tal práctica ha provocado mucha controversia durante años, y tiene justificativos científicos tenuous.

Probablemente tal empleo de antibióticos cesará en Canadá dentro de unos años, excepto para el tratamiento de las infecciones. El que los probióticos puedan o no usarse para reemplazar a estas drogas y adquirir el peso que los productores parecen necesitar, es algo que está por verse. Pero la resistencia a las drogas y el ganado no son los únicos motores del cambio. Los consumidores están claramente interesados en las formas naturales de retener y restaurar la salud, y los gobiernos están

desesperados por encontrar medidas para reducir la escalada en los gastos de salud.

En octubre de 2001, el gobierno argentino tuvo éxito al ejercer presión sobre la Organización de Agricultura y Alimentación (FAO) de las Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud para organizar un encuentro de expertos en probióticos. Es raro que un panel así pudiera reunirse fuera de Italia o Suiza, pero la Argentina claramente reconoció la importancia de los probióticos para sus intereses económicos agrícolas y alimentarios, así como para su sistema médico y la salud de su pueblo. La reunión produjo el primero de varios documentos sobre la base científica, la evidencia clínica y las recomendaciones para futuros estudios sobre probióticos (2). Es de destacar que el panel advirtió que, a menos que una cepa específica haya sido examinada, se le demuestren propiedades de los probióticos y se evidencie que confiere beneficios clínicos al huésped, no debe ser considerada como probiótico. Esto debe ser considerado como un mensaje para las compañías que venden productos con cepas no probadas en laboratorio alguno o en experimentos con humanos. No es suficiente sugerir que la literatura acerca de otras cepas se aplica a las contenidas en el propio producto. El panel también manifestó que no deben considerarse a los enterococos como organismos probióticos convenientes, principalmente porque puede transferir resistencia a los antibióticos e infecciones, tal como sucede en el tracto urinario. Muchos productos probióticos para uso humano contienen enterococos en la actualidad.

El resultado de la reunión para los investigadores locales y para la Nación Argentina es menos claro. Hay algunos científicos excelentes en el país trabajando en probióticos, particularmente en Tucumán. Aunque Argentina está sufriendo económicamente y debe ser difícil invertir en algo, ésta es una área que podría aportar muchos beneficios en lo que se refiere a la salud de la población y el desarrollo de compañías y productos para la exportación. SanCor ha sido ya autorizada para comercializar una cepa, la cual está disponible en varias bebidas lácteas. Como dicen, «usted invierte cuando los mercados están en su punto bajo». Dejar pasar esta oportunidad sería un error.

Si un médico o un consumidor desean adquirir probióticos en Sudamérica, deben hacerse algunas preguntas básicas. ¿Qué cepas están presentes en el producto y cuánto tiempo lleva en el estante (no cuándo salió de la fábrica) al momento de usarse? ¿Dónde está la evidencia clínica de que exactamente las cepas presentes en este producto tienen un efecto beneficioso sobre las enfermedades o el uso para el cual se lo compra? ¿Dónde están las publicaciones revisadas por profesionales que delinean los mecanismos de acción de estas cepas en la forma en que son vendidas (en otras palabras, como la fórmula del producto)? ¿Qué tan a menudo el producto debe ser utilizado y qué contraindicaciones existen? Si estas preguntas pueden ser contestadas yo me sorprendería, pero también tendría interés por averiguar cómo ayuda su uso a las personas que los toman. En definitiva, es la salud de las personas lo que cuenta más.

CONCLUSION

Si una mujer sufre en la actualidad episodios reiterados de infecciones urinarias hay pocas alternativas a largo plazo para el uso de antibióticos. Dos tazas pequeñas de jugo de arándano agrio por día, asumiendo que posee tantas proantocianadinas como el producto «Rocío del Océano», podrían evitar algunas infecciones por *Escherichia coli*. Una reciente Revisión Cochrane declaró que no había prueba concluyente alguna para recomendar el jugo del arándano agrio para la prevención de infecciones urinarias, por lo que se requieren ensayos adecuadamente diseñados que aclaren la cuestión. Yo sería el primero en agradecer que se reconozca la necesidad de mayores estudios para verificar la prevención de las infecciones urinarias mediante la utilización de lactobacilos, y de hecho tales estudios deben ser proseguidos para comprender los mecanismos de acción involucrados. No obstante, creo que los probióticos vaginales desarrollados tales como nuestras cepas y las estudiadas en Tucumán (8) podrían restaurar adecuadamente la flora vaginal y evitar la recidiva de las infecciones urinarias, las vaginitis micóticas y la vaginosis bacteriana en un número significativo de mujeres que actualmente las sufren en silencio. Se requieren estudios clínicos para las cepas de Tucumán, y ellos merecen el apoyo del gobierno argentino. Nuestras cepas tienen evidentemente un mayor cúmulo de datos para refrendar su efectividad, pero siempre se puede hacer más. Es de esperar que nuestras cepas se distribuyan como productos vaginales y suplementos dietéticos orales cuando se localicen las empresas apropiadas. De esta manera, otros centros podrán confirmar nuestros resultados y los consumidores podrán acceder a cepas científicamente probadas en lugar de la mayoría de los probióticos actualmente presentes en el mercado. Sin embargo, aún queda por ver si alcanzarán el mercado sudamericano o cualquier otro y si los organismos de control gubernamentales mostrarán una buena predisposición para permitirlos.

Varios eventos importantes tendrán lugar en el período comprendido entre el 30 de abril al 10 de mayo en Canadá (London, Ontario, 30 de abril al 5 de mayo; Halifax, Nova Scotia, del 5 al 10 de mayo). Grupos de trabajo de la FAO y la OMS se encontrarán para redactar un informe técnico acerca de los métodos para identificar a los organismos probióticos. El 2 de mayo se llevará a cabo un foro internacional para lanzar el Centro de Investigación y Desarrollo Canadiense para Probióticos, y para efectuar una discusión abierta sobre temas como los usos dietéticos, aplicaciones para ganadería y la ciencia del futuro (www.crdc-probiotics.ca). Entre el 3 y 5 de mayo tendrá lugar una reunión, sólo por invitación, para lanzar la Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos, una organización diseñada por científicos para científicos, con el fin de aportar una «voz» creíble al campo de

estudio y a su progreso a través de la excelencia científica y clínica. Por último, del 5 al 10 de mayo, Codex se reunirá para discutir reclamos sobre salud alimentaria y probablemente los probióticos sean incorporados a las discusiones.

Para abreviar, éstos son tiempos excitantes para la investigación y desarrollo de probióticos. Cada vez más excelentes informes científicos muestran buenos resultados clínicos. El tiempo dirá hasta qué punto los organismos probióticos pueden contener la marea de enfermedad en el planeta. Pero, dada la vastedad de efectos colaterales que presentan muchos agentes farmacéuticos, los esfuerzos realizados en cuanto a la investigación e inversión valen la pena.

ADVERTENCIA

El Dr. Reid advierte sobre potenciales conflictos de interés porque la propiedad intelectual asociada con la cepas GR-1, B-54 y RC-14 de *Lactobacillus* mencionadas en este artículo es de su pertenencia. Estas cepas no han sido comercializadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Reid, G. 2000. Probiotic therapy and functional foods for prevention of UTIs: state of the art and science. *Curr. Infect. Dis. Reports* 2(6): 518-522.
2. Reid, G, et al. 2001. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Report. www.fao.org/es/ESN/Probio/pro bio.htm
3. Reid, G., A. W. Bruce, N. Fraser, C. Heinemann, J. Owen and B. Henning. 2001. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 30: 49-52.
4. Reid, G., D. Beuerman, C. Heinemann, and A. W. Bruce. 2001. Effect of oral probiotic *Lactobacillus* therapy on the vaginal flora and susceptibility to urogenital infections. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 32: 37-41.
5. Kontiokari, T., K. Sundqvist, M. Nuutinen, T. Pokka, M. Koskela, M. Uhar. 2001. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus* GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001 Jun 30;322(7302):1571.
6. Ellis, A.K., and S. Verma. 2000. Quality of life in women with urinary tract infections: is benign disease a misnomer? *J. Am. Board Fam. Pract.* 13:392-397.
7. Cadieux, P., J. Burton, C. Y. Kang, G. Gardiner, I. Braunstein, A. W. Bruce, and G. Reid. 2002. Combination probiotics for vaginal health. *JAMA* (in press).
8. Ocana, V., and M. E. Nader-Macias. 2001. Adhesion of *Lactobacillus* vaginal strains with probiotic properties to vaginal epithelial cells. *Biocell.* 25(3):265-73.

LA INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI* AUMENTA EL RIESGO DE DIARREAS EN NIÑOS

Douglas J. Passaro

Investigador de la División de Epidemiología y Bioestadística, University of Illinois-Chicago.

Ultimo trabajo publicado: *Acute Helicobacter pylori infection is followed by an increase in diarrheal disease among Peruvian children*, Pediatrics 108(5):e87, 2001.

Chicago, EE.UU. **(especial para SIIC)**

En una entrevista exclusiva concedida al **doctor Tamás Decsi**, el **doctor Douglas Passaro** presentó las conclusiones de su investigación sobre la relación entre la infección por *H. pylori* y el riesgo de diarreas en los niños. El **doctor Decsi** es Investigador del Departamento de Pediatría de la Universidad de Pécs, en Hungría, y Columnista Experto de **SIIC**. Es autor del trabajo *Aporte de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en las dietas para los lactantes* (<http://www.siicsalud.com/dato/dato018/00622047.htm>).

El trabajo desarrollado por el **doctor Passaro** y su equipo demostró que la infección aguda por *Helicobacter pylori* se relaciona con un aumento del riesgo de diarreas en los niños.

Según explicó el investigador, el estudio se llevó a cabo entre más de 300 niños de seis meses a 12 años de edad, de una región de Perú, cercana a Lima. Inicialmente y en forma diaria, se recogió información sobre el estado de salud de los pequeños. Cada cuatro meses se obtuvieron muestras de sangre, a partir de las cuales se determinó la presencia de anticuerpos contra la bacteria.

La incidencia de la infección por *H. pylori* fue del 12% anual. Los expertos observaron que los niños que habían contraído la infección durante el período estudiado habían padecido diarrea durante más días, y con mayor frecuencia que los que permanecieron seronegativos, o que presentaban una infección persistente.

El **doctor Passaro** explicó estas conclusiones en su diálogo con **SIIC**. Sus trabajos científicos anteriores fueron publicados en las revistas Pediatrics, American Journal of Gastroenterology, y Clinical Infectious Diseases, entre otras.

SIIC: Doctor Passaro, ¿qué evidencias previas existían acerca de la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la diarrea?

Dr. Douglas Passaro: Antes de la culminación de nuestro trabajo, no se había demostrado que existiese una asociación entre la infección por *H. pylori* y la diarrea. Existen unas pocas evidencias que indican que la infección crónica o prevalente resulta en una enfermedad diarreaica.

Un estudio desarrollado en Bangladesh no mostró ninguna asociación entre la seroprevalencia del *H.*

pylori y la enfermedad diarreaica en los niños; sus autores fueron el doctor Rahman y sus colegas, y el trabajo se publicó en 1999 en el Journal of Tropical Pediatrics. Por otra parte, estudios realizados en Alemania, como el del doctor Rothenbacher publicado en 2000 en el Journal of Infectious Diseases, demostraron que los niños seropositivos para la infección por *H. pylori* tenían probabilidades aproximadamente un tercio menores que los seronegativos, de haber tenido diarreas recientes.

En un estudio conducido en un orfanato de Tailandia por el doctor Isenbarger y sus colegas, no se encontró asociación alguna entre la infección por *H. pylori* y la diarrea, con la importante excepción de aquellos que la habían contraído recientemente. Estos resultados se publicaron en 1998, en el American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.

La infección por *H. pylori* predispone a las personas a padecer tipos de cólera más graves (según informó el doctor Clemens en el Journal of Infectious Diseases), pero probablemente se asocia de manera más importante con esta enfermedad en los niños.

Datos aún no publicados de nuestro grupo de trabajo indican que cuanto menor es la edad del grupo estudiado, es más fuerte la asociación entre el cólera y la infección por *H. pylori*. Yo interpreto que esto significa que la infección aguda, y no la crónica, lleva a una enfermedad diarreaica.

SIIC: ¿Cuáles eran las características clínicas y socioeconómicas de los niños que estudiaron?

D.P.: El nivel socioeconómico de los niños estudiados era bastante uniforme. Todos ellos vivían en la

misma ladera de una colina en un pequeño barrio, y en un entorno pobre, aunque no en la pobreza extrema según los estándares peruanos. Durante el período estudiado se observó una rápida construcción y modernización, por lo cual los estimadores de, por ejemplo, el porcentaje de hogares con electricidad y agua corriente, aumentaron rápidamente. Hablando claramente, menos de la mitad de los hogares disponía de agua corriente en 1990, pero en los últimos años de la década más del 50% de las familias disponía de ella, y la mayoría tenía electricidad en ese momento.

SIIC: Ustedes informaron, en promedio, 4 episodios de diarrea por año entre estos niños. ¿Se identificó al agente causal en estos casos? ¿Considera que hubiese sido importante hacerlo?

D.P.: Identificamos al agente causal solamente en una fracción de los casos, por lo cual no obtuvimos un poder estadístico suficiente como para informar estos datos. Sin embargo, tuvimos muy presente el hecho de que estos datos hubiesen sido útiles. Esta es la naturaleza de los análisis de datos secundarios.

Esperamos poder desarrollar un estudio similar en el futuro, con un componente de laboratorio más detallado.

SIIC: Ustedes concluyeron que los días de diarrea podían atribuirse a la infección por *H.*

***pylori*. ¿Implica esta conclusión que la bacteria tiene un papel causal en la diarrea?**

D.P.: La fracción de casos de diarrea "atribuible" al *H. pylori* es una construcción estadística, útil principalmente para los encargados de desarrollar políticas de salud pública.

En realidad, es poco lo que comprendemos del mecanismo que está detrás de esta asociación.

Recientemente hemos perfeccionado una prueba no invasiva para medir la acidez gástrica, que esperamos utilizar para investigar si la infección aguda por *H. pylori* es seguida por una hipoclorhidria. Esto nos daría una evidencia de la bacteria causa aclorhidria, y sugeriría un posible mecanismo.

SIIC: ¿Qué otros aspectos de este tema deberían investigarse en el futuro?

D.P.: Estos hallazgos podrían ser utilizados por los encargados de desarrollar políticas de salud pública, en los análisis de la relación costo - beneficio de la profilaxis para la infección por *H. pylori* en los niños.

En el futuro, los estudios fenotípicos de la infección aguda por *H. pylori* brindarían información importante sobre el comportamiento de esta patología. El problema principal es identificar a la infección aguda por *H. pylori*: aún no sabemos con seguridad cómo se presenta, y si la mayoría de los casos es subclínica.

Las observaciones del doctor Passaro indican que los niños infectados por el Helicobacter pylori tienen un riesgo aumentado de padecer diarreas. Según señala el experto, el mecanismo que determina esta asociación aún no es conocido.