



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Español de México
Departamento de Gastroenterología**

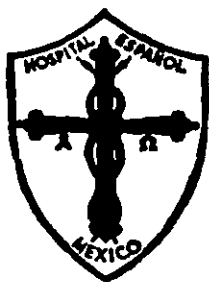
**VACUNA DE LA HEPATITIS "B" EN EL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO**

TESIS DE POSTGRADO

**Que para obtener la Especialidad en
GASTROENTEROLOGIA**

p r e s e n t a

DR. GERARDO ENRIQUE REBO SAN ROMAN



México, D. F.



1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.-

	Página
- Introducción	1
- Epidemiología	2
- Factores de riesgo	7
- Inmunoglobulinas	10
- Vacunas de la Hepatitis B	11
- Efectos colaterales de la vacuna	19
- Dosis de refuerzo de la vacuna	20
- Resultados con la vacuna	23
- Estudio vacuna de la Hepatitis B en el servicio de Gastroenterología. Hospital Español Cd. de México	30
Objetivos	31
Pacientes	31
Vacunación	31
Guía del estudio	31
Registro de signos clínicos y síntomas	32
Vacuna	33
Resultados del estudio	34
Signos y síntomas del estudio	35
Conclusiones del estudio	42
Bibliografía	43.

INTRODUCCION.-

La hepatitis B es endémica en muchas partes del mundo donde la enfermedad es perpetuada por la transmisión de la madre al hijo, por productos sanguíneos, promiscuidad etc. En países desarrollados la enfermedad es esporádica siendo transmitida por transfusión sanguínea, derivados de la sangre, uso ilícito de drogas intravenosas y en asociación con contacto sexual.

El rápido desarrollo tecnológico ha llevado a una dramática reducción en el número de casos post-transfusión. La baja incidencia que ahora puede ocurrir es debida a que algunos donadores tienen títulos de HBsAg que son tan bajos que no es posible detectarlos por las pruebas disponibles.

La vacuna ha sido recomendada para la profilaxis pre-exposición en personas con un riesgo de moderado a alto de infectarse con el virus B de la Hepatitis (VBH). Aunque no son seguros ni efectivos los agentes antivirales que actualmente están disponibles para el tratamiento de la hepatitis, la inmunoprofilaxis ha demostrado ser efectiva. (1,2,3,4,5.).

La infección por VBH es la mayor causa de hepatitis aguda y crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular primario a nivel mundial. El HBsAg está frecuentemente presente en la sangre y tejido hepático de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). (2).

La vacuna más simple es la derivada del plasma y contiene HBsAg inactivado por calor y está basada en las observaciones originales de Krugman quien hirvió suero de un paciente con VBH (+) y demostró que este protegía con la Hepatitis B. (3).

La tecnología del DNA recombinante ha permitido la fusión del DNA VHB en la E. Coli y la determinación en secuencia completa de los nucleótidos del genoma del VBH. Desafortunadamente la producción de HBsAg por el programa de bacterias es relativamente ineficiente; sin embargo las partículas HBsAg inmunogénicas han sido sintetizadas por levaduras, (*Saccharomyces cerevisiae*. Levadura común del pan), después de la construcción de plásmidos que contengan la secuencia del código del HBsAg unido a las levaduras. Las células de las levaduras pueden expresar y producir partículas semejantes al HBsAg. (3).

La hepatitis delta es una infección que depende del VBH, esta puede ocurrir como una co-infección con una hepatitis B aguda o como una superinfección en un portador del VBH, por lo tanto al estar protegido el paciente contra el VBH también lo esta contra el virus delta de la Hepatitis. (1).

EPIDEMIOLOGIA.-

La Hepatitis B constituye un problema de salud a nivel mundial, el número de portadores crónicos se estima mayor a 200 millones de personas en el mundo.(10).

El HBsAg es un marcador de infección activa por el VBH, este es detectable en 0.1 a 0.5% (promedio aprox. 0.3%) en los adultos sanos en los Estados Unidos.

El porcentaje de portadores HBsAg varia a nivel mundial de tan bajo 0.1-0.2% en Inglaterra, mayor del 3% en el sur de Italia y Grecia, mayor del 10-15% en africa y el Lejano Oriente (3). Es mayor en areas urbanas que en rurales. La prevalencia puede variar de area en area en el mismo pais por ejemplo en el Norte de Grecia el porcentaje es del 7% con menos del 3% en Atenas. (18).

Si el anti-HBs es medido el porcentaje de exposición al VBH en cualquier comunidad del mundo seria mucho mayor.

La transmisión del VBH de madres infectadas a sus hijo es la responsable de mantener un reservorio de portadores de HBsAg en muchas partes del mundo, la infección durante la infancia resulta en un estado de portador crónico en el 90% de los casos, comparado con el 5-10% de los que se infectan de adultos. (19). La transmisión vertical es en la que la infección pasa de la madre al feto o al neonato, la infección comunmente no es por vía vena umbilical sino por el contacto directo durante el nacimiento. La madre es HBsAg(+) y comunmente tambien pero no siempre HBeAg(+). La antigenemia se desarrolla en el bebé dentro de los primeros dos meses del nacimiento y tiende a persistir.

Lugares con una alta endemicidad como son el subsara de Africa, la mayoría de las islas del Pacifico, la cuenca del Amazonas, China, Taiwan, Indonesia, Senegal etc. En estas areas del 5-10% de la población general son portadores del virus y la mayoría de estas personas adquirieron durante el nacimiento o en su niñez la

infección.

El riesgo de infectarse con el VBH durante el transcurso de la vida es de casi el 100% en los grupos de alto riesgo a aproximadamente el 5% en la población general. (1).

En un estudio en Talepi en donde se llevo a cabo el seguimiento de los infantes cuyos padres rechazaron la vacunación 78.4% desarrollaron y fueron portadores cronicos del VBH a los 14 meses de nacimiento. En este mismo estudio el porcentaje de eficacia protectora de la vacuna fue del 87.2%. (3).

La incidencia reportada de hepatitis B se ha incrementado notablemente en la última década. La hepatitis B es el tipo mas comunmente reportado de hepatitis en los E.U.A. En 1978, 15 000 casos de Hepatitis B fueron reportados por el CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) para un porcentaje de incidencia de 6.9/100000. Ha estas fechas se estima que actualmente 200 000 tuvieron Hepatitis B y que 50 000 de estos tuvieron casos confirmados clinicamente con ictericia. El porcentaje de incidencia reportada de la enfermedad aumento un 33% a 9.2/100 000 en 1981. 11.5/100 000 en 1985. Basados en la comparación de porcentajes/año se estima que en E.U.A. ahora existan 300 000 casos nuevos de Hepatitis B por año.(4).

El aparente pobre impacto de la vacuna de la hepatitis B en la incidencia de la Hepatitis B es atribuible a varios factores, lo la mayoría de los casos de Hepatitis B aguda ahora ocurren en tres grupos principalmente: heterosexuales, adictos a drogas intravenosas y personas que adquieren la enfermedad a través de la exposición heterosexual. En ninguno de estos grupos han llegado los programas actuales de vacunación. En contraste menos del 10% de los casos ocurren en trabajadores al cuidado de la salud. Finalmente hasta el 30% de los pacientes niegan cualquiera de los riesgos reconocidos aun despues de cuestionarios cuidadosos. (4).

El periodo de incubación de la hepatitis B es relativamente largo 45-160 días por lo que da una mayor oportunidad para su transmisión en contactos sexuales en casos agudos (5).

La exposición al VBH es comun en los trabajadores de hospitales ya que aproximadamente el 1% de los adultos hospitalizados portan el virus (6).

Previo a la introducción de pruebas serológicas el 60% de casos de hepatitis post-transfusión fueron debidos al VBH. Como resultado de las nuevas leyes federales para realizar pruebas de HBsAg por técnicas sensibles en todos los bancos de sangre de los E.U.A., la prevalencia de hepatitis B ha sido reducida del 11-13% de los casos de hepatitis post-transfusión a cerca del 1.7% de todos los que reciben productos sanguíneos. (19).

Varios subtipos de HBsAg tienen un interés epidemiológico. el HBsAg es obtenido del suero de pacientes que siempre contienen un subtipo común (a) que es contra el que protege la vacuna, y ya sea (d) o (y) y el (w) o (r) como determinantes por lo que los subtipos comunes de HBsAg son adw, adr, ayw, ayr. raramente la infección por formas híbridas pueden infectar como los subtipos adyw y adywr. En Estados Unidos y Europa Occidental el adw es el subtipo más común en los portadores crónicos, sin embargo el ayw no es raro en los E.U.A en personas descendientes de países del Mediterráneo y las infecciones con adr pueden ser encontradas en los de descendencia oriental. En Europa Oriental y mucho más en África el ayw es el subtipo más común. En Japón y el Norte de China el adr; en el Sur de China el adw. El subtipo adr es frecuentemente encontrado en personas cuyos antepasados emigraron del norte de China al Sur de Japón o Taiwán (19).

La porción dirigida del ANTI-HBs al grupo determinante del HBsAg el ANTI-a es generalmente el que da el anticuerpo de protección.

Se ha estimado que 4000 personas mueren de Cirrosis relacionada con la Hepatitis B cada año en los E.U.A. y que más de 800 mueren de Carcinoma Hepatocelular Primario (CHP) relacionado con la Hepatitis B. El papel del portador del virus B de la Hepatitis es la parte central en la epidemiología en la transmisión del VBH. (1).

Un portador se define como una persona quien tiene un HBsAg (+) al menos en dos ocasiones a partir de los seis meses de haber contraído la infección.

Aunque el grado de infectividad esta mejor correlacionado con la positividad del HBeAg, cualquier persona con HBsAg (+) es potencialmente contagioso. La probabilidad de desarrollar un estado de portador varía inversamente con la edad en la cual la infec

ción ocurrió. Durante el periodo perinatal la transmisión del virus por madres con HBsAg (+) resultan en portadores de hasta el 90% de los recién nacidos infectados, mientras que del 6-10% de los adultos infectados se transforman en portadores (1).

La infección puede ocurrir en grupos que tengan un contacto personal estrecho y continuo como en los matrimonios o en niños de instituciones de enfermos mentales, prisiones etc. El VBH no se transmite por la vía fecal-oral o por la contaminación de agua o alimentos como sucede con la Hepatitis A.(1).

Los homosexuales tienen el riesgo de contraer el VBH. En un estudio multicéntrico en los E.U.A. 51.5% de 3816 gay hombres tenían marcadores de Hepatitis B (6.1% HBsAg, 52% HBsAB y 3% HBeAB) la infección se relaciona con la duración de la actividad homosexual número de contactos sexuales y si se practicaba el contacto anal (3).

El carcinoma hepatocelular es el cáncer más frecuente a nivel mundial y es responsable de aproximadamente 1,000,000 de muertes anualmente. Existe una fuerte evidencia del papel etiológico del carcinoma hepatocelular. Los portadores del virus tienen 94 veces más el riesgo de CHC que los no portadores. En Taiwan cerca del 15% de la población general es HBsAg (+) y 80-90% de los pacientes con CHC tienen antigenemia. Para resumir la literatura en relación entre el VBH y el CHC las evidencias en apoyo al papel etiológico del virus pueden estar agrupadas dentro de lo siguiente; 1) paralelismo entre la prevalencia del CHC y la frecuencia de portadores de HBsAg. 2) Agrupación familiar de CHC, cirrosis y portadores. 3) Alto porcentaje de seromarcadores (+) del VBH en pacientes con CHC. 4) Presencia de HBsAg en el citoplasma de hepatocitos no cancerosos en el hígado de pacientes con HBsAg (+) de pacientes con CHC. 5) Producción de HBsAg por varios grupos de células derivadas del CHC humano. 6) Integración del VBH DNA dentro del DNA de las células cancerosas. 7) Desarrollo de CHC en ciertas especies animales infectadas por el virus de la hepatitis similares al VBH de los humanos. 8) La frecuente ocurrencia de CHC en portadores HBsAg en comparación con los no portadores dentro de la misma población. (2). (8).

En un estudio donde siguieron a 202 hombres adultos portadores y 2928 no portadores por cinco años en el área de Tokio se encontro que tienen 29.4 veces mayor riesgo de desarrollar CHC (2), la incidencia de CHC en los portadores es de aproximadamente 400/100,000 por año, similares datos han sido reportados por Beasley en su estudio en 3454 portadores que encontro de 22707 empleados del gobierno de Taiwan, en su población el porcentaje de incidencia de CHC fue de cerca de 500/100,000 por año y el riesgo relativo fue 160 veces más (2).

En los pacientes alcoholicos especialmente los que tienen lesion hepatica por alcohol se conoce que tienen un sistema inmune alterado. Y esto los conlleva a ser mas susceptibles de contra la infeccion por VBH. (7).

Ocasionalmente un ANTI-HBs Heterotipico es detectado, este es usualmente encontrado en titulos bajos en presencia de HBsAg co-existentes. El ANTI-HBs heterotipico es encontrado en hasta el 15% de los portadores cronicos de HBsAg, esto podría reflejar exposiciones frecuentes al VBH o a diferentes subtipos HBsAg o exposición a mas de un subtipo.(19).

El HBeAg es un antígeno soluble asociado con el VHB, la persistencia de HBeAg en el suero de pacientes por mas de 10 semanas durante la infeccion con VHB ha sido asociado con una progresion de la enfermedad del paciente hacia una hepatitis cronica persistente o cronica agresiva; y que la pura presencia de HBeAg indica que la sangre del paciente puede contagiarse mas que otras (alta infectividad); el ANTI-HBe ha sido asociado con un estado de portador cronico asintomatico de HBsAg y con menor riesgo de transmitir el VHB que otros (19).

La infectividad es mayor en los portadores quienes son HBeAg y DNA (+) que nos indican un replicación viral continua. (18).

FACTORES DE RIESGO.

Varios factores de riesgo afectan la prevalencia del HBsAg, estado socioeconómico bajo, promiscuidad sexual, residentes de instituciones para enfermos mentales, prisiones y trabajos en ciertas ocupaciones al cuidado de la salud (cirujanos, dentistas, personal de laboratorio en contacto con líquidos corporales, sangre)

La transmisión de un portador HBsAg a personas susceptibles puede ocurrir por vía parenteral incluyendo transfusión sanguínea o sus derivados, drogas intravenosas, agujas, insectos hematofagos, por cepillos de dientes, navajas de rasurar, equipo dental no estéril, manicure, agujas de exámen neurológico, inoculaciones profilácticas, inyecciones subcutáneas, acupuntura, tatuajes etc.

El hallazgo de HBsAg en líquidos corporales aparto de el de la sangre sugiere que la diseminación puede algunas veces ocurrir por medio de la saliva, orina, lagrimas, leche materna, semen y secreciones vaginales aun en ausencia de detección en sangre (3, 19.).

La presencia de un familiar con HBsAg (+) aumenta el riesgo de que otro familiar podría también ser infectado. (3).

Existe evidencia de que la transmisión del VHB por vía sexual ocurre, por lo que las parejas sexuales de portadores del virus deben ser vacunadas. Los homosexuales estan en riesgo de contraer la Hepatitis B, esto esta relacionado con el numero de parejas sexuales. La pareja unica de Homosexual no tiene mucho riesgo. La Hepatitis B en homosexuales es particularmente encontrada en grandes areas urbanas tales como Amsterdam, Berlin, Now York, Sn Francisco ,etc., (18).

Insectos hematofagos pueden ser vectores importantes particularmente en los tropicos. Sin embargo no hay evidencia de que el virus se replique en el artopodo.

Uno de los mayores grupos de riesgo se refiere al grupo de recién nacidos de madres HBsAg (+), en los que existe un índice aproximado del 90% de contraer la infección por el VHB.

El espectro de las posibles rutas no-parenterales o inaparentes rutas parenterales de infección podría explicar

por que la vasta mayoría de individuos con marcadores serológicos (+) para el VHB no tienen Historia de transfusión sanguínea.

La infusión de derivados del plasma presenta un riesgo particularmente elevado para la transmisión del VHB. De los pacientes homofílicos el 20% dice haber tenido historia de Hepatitis clínicamente reconocida, y del 60-90% pueden tener marcadores serológicos de Hepatitis B. (19).

Algunos derivados del plasma "NO" tienen riesgo de transmitir el VHB como son las inmunoglobulinas, (Ig sérica o gammaglobulina). La albumina la cual es tratada por calor a 60°C por 10 hrs esta libre de transmisión. (18).

A continuación presento un cuadro en donde se clasifican los grupos de acuerdo al riesgo de infectarse con el VHB. (1, 3, 5):

GRUPO DE RIESGO ALTO:

- Inmigrantes o refugiados de áreas con una elevada endemicidad al VHB.
- Pacientes de instituciones para enfermos mentales.
- Uso ilícito de Drogas intravenosas.
- Homosexualidad activa en hombres.
- Contactos de parejas de portadores VHB.
- Pacientes en unidades de Hemodialisis.
- Recien nacidos de madres HBsAg(+).
- Pacientes homofílicos.
- Heterosexualidad con multiples contactos sexuales.

GRUPO DE RIESGO INTERMEDIO:

- Trabajadores al cuidado de la salud con contacto frecuente con sangre.
- Prisioneros masculinos.
- Grupo médico de instituciones para retrasados mentales, y de unidades de hemodialisis.

GRUPO DE RIESGO BAJO:

- Trabajadores al cuidado de la salud con poco contacto o ningún contacto con sangre.
- Viajeros internacionales.
- Adultos sanos.

Utilizando los procedimientos standard de limpieza no existe evidencia de que la infección por VHB se pueda diseminar por el uso de Endoscopios (3).

El virus de la hepatitis B probablemente también se replique en sitios extrahepáticos. Células de la médula ósea han sido infectadas por el VHB y el microscopio de luz ha mostrado la localización de antígenos del VHB en el páncreas humano (3).

INMUNOGLOBULINAS.-

Están disponibles para la inmunización pasiva de personas expuestas al VHB bajo ciertas circunstancias.

INMUNOGLOBULINA.- (Seroglobulina inmune o gamaglobulina)(Ig).- La Ig que se produce en los E.U.A. contiene anticuerpos contra el virus A de la Hepatitis (Anti-HAV) y contra el Antígeno de Superficie de la Hepatitis B (Anti-HBsAg) (1).

Sus lotes poseen títulos de Anti-HBs que van de 1:100 a 1:512 por RIA. Las Ig son soluciones estériles de Anticuerpos (Ig) de plasma humano. En los E.U.A. el plasma es obtenido primariamente de donadores profesionales y solo el plasma que este libre de HBsAg es utilizado para preparar las Ig. Las Ig standard son preparadas para su uso intramuscular mas no para el intravenoso. Las Ig. no están contraindicadas en mujeres embarazadas. (1)(5).

INMUNOGLOBULINA DE LA HEPATITIS B (HBIG).- La HBIG es preparada de plasma preseleccionado con títulos elevados de Anti-HBs. En los E.U.A. la HBIG tiene títulos de Anti-HBs mayores de 1:100,000 por RIA. Las indicaciones para su uso incluyen exposición accidental a piquetes de agujas, contagio por mucosas, en el nacimiento de un niño de madre HBsAg(+).

Sin embargo la HBIG no ha sido efectiva para prevenir la transmisión del VHB posterior a la transfusión de sangre infectada (presumiblemente por la gran cantidad de virus transmitido). La dosis recomendada de HBIG es de 0.06ml/kg intramuscular administrado tan rápido como sea posible despues de la exposición, con una segunda dosis idéntica administrada un mes despues.

Los recién nacidos de madres HBsAg(+) se les deberá aplicar una dosis total de 0.5ml de HBIG intramuscular tan pronto sea posible, la misma dosis deberá ser repetida a los 3 y 6 meses.

No existe hasta la fecha ningún reporte ni evidencia de que el agente causal del SIDA haya sido transmitido por este tipo de productos (1) (5).

VACUNAS DE LA HEPATITIS "B".-

En el mercado actualmente existen dos tipos de vacunas para la profilaxis contra el VHB. La primera que es la derivada del plasma humano autorizada por la FDA en 1982 y la vacuna de ingeniería genética DNA recombinante autorizada por la FDA en los E.U.A. en 1986.

VACUNA DERIVADA DEL PLASMA: El plasma de los donadores es seleccionado de los que contienen títulos elevados de HBsAg, este plasma comúnmente contiene HBeAg, VHB DNA polimerasa y VHB intacto. Esta vacuna da inmunización activa contra la infección por VHB y su uso está recomendado tanto en pre como en post exposición al virus.

La vacuna contiene 20mcg/ml de proteína de HBsAg. La vacunación primaria consiste de tres dosis intramusculares de la vacuna con la segunda y tercera dosis aplicada uno y seis meses respectivamente después de la primera (esquema 0, 1 y 6 meses). Los adultos sanos y niños mayores de 10 años deberá aplicarse los 20mcg (1ml) por dosis. Niños menores de 10 años 10mcg (0.5ml) por dosis. Pacientes inmunosuprimido y en hemodialis 40mcg (2.0ml) por dosis.

La dosis de la vacuna administrada durante los intervalos dan igualmente una protección satisfactoria, pero la protección óptima no es obtenida hasta después de la 3a dosis.

El músculo deltoides es el sitio recomendado para la vacunación de la Hepatitis B en adultos. La inmunogenicidad de la vacuna en adultos es significativamente menor cuando la inyección es aplicada en la región glútea. En los recién nacidos la vacuna deberá aplicarse en el músculo anterolateral del muslo. Ya que la vacuna de la Hepatitis B es un producto inactivado (no infeccioso) no interfiere con la administración simultánea de otras vacunas. No existen datos disponibles acerca de la seguridad de la vacuna en el desarrollo del feto, ya que la vacuna contiene solo partículas no infecciosas de HBsAg esta no deberá tener riesgo sobre el feto. En contraste la infección por el VHB en una mujer embarazada podría resultar en una enfermedad severa en la madre y en una infección crónica para el recién nacido. El embarazo no deberá ser considerado como una contraindicación para el uso de este tipo de vacunas (3, 4.).

La inmunogenicidad de la vacuna por la vía intradérmica no ha sido claramente establecida.

La eficacia de la vacuna de la HB derivada del plasma humano ha sido ampliamente confirmada. Esta seguridad ha sido grandemente cuestionada por el posible origen del plasma de un donador homosexual. Esta es sin embargo fabricada bajo controles estrictos. El plasma es tratado por etapas incluyendo urea y formalina, ningún agente infeccioso podría sobrevivir. Ningún caso de SIDA ha sido reportado en ningún receptor de la vacuna procedente de grupos de alto riesgo (3).

MUESTREO SEROLOGICO PREVACUNACION.- La decisión de muestrear a los receptores de la vacuna por una posible infección anterior va a depender de tres variables: el costo de la vacunación, el costo del examen para susceptibilidad y la prevalencia esperada en individuos inmunes en el grupo. En grupos de riesgo alto podría ser costo efectivo a menos que los costos sean extremadamente altos. En los receptores de riesgo moderado el costo-efectividad puede ser marginal y los programas de vacunación podrían o no utilizar el muestreo. En los receptores de riesgo bajo el muestreo no es costo efectivo.

Para el muestreo de rutina solo un examen de anticuerpos ya sea Anti-HBc o Anti-HBs se necesitan utilizar. Los exámenes para Anti-HBc podrían identificar a todas las personas previamente infectadas tanto portadores como no portadores pero no puede discriminar entre los miembros de los dos grupos. El examen para Anti-HBs podría identificar a los previamente infectados pero no a los portadores.

VACUNA DNA RECOMBINANTE (INGENIERIA GENETICA).-

La tecnología del DNA RECOMBINANTE ha permitido la fusión del DNA VHB en la E. Coli y la determinación en secuencia completa de los nucleotidos del genoma del VHB. Desafortunadamente la producción de HBsAg por el programa de bacterias es relativamente ineficiente; sin embargo las partículas HBsAg inmunogenicas han sido sintetizadas por levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*, levadura comun del pan), despues de la construcción de plasmidos que contengan la secuencia del código del HBsAg unido a las levaduras. Las células de las levaduras pueden expresar y producir partículas semejantes al HBsAg.

Los resultados obtenidos con la vacuna derivada del plasma y la vacuna recombinante son muy similares. Las indicaciones, efectos colaterales y seguridad son las mismas, así como los esquemas y dosis de vacunación.

VACUNACION PRE-EXPOSICION.- Personas con un riesgo de Moderado a alto de adquirir la HB son en quienes se recomienda:

1) **TRABAJADORES AL CUIDADO DE LA SALUD.-** Su riesgo depende de la frecuencia de exposición a la sangre y sus derivados. La vacunación es recomendada desde las escuelas de medicina, odontología, enfermería, técnicos de laboratorio. Los grupos con exposición frecuente a sangre o agujas tienen un riesgo elevado de adquirir la HB esto incluye a Técnicos Medicos, Personal de Quirofanos, Banco de sangre, laboratorio clínico, cirujanos, patólogos, oncólogos, personal de diálisis etc. Los grupos con mayor riesgo en los Hospitales in cluyen el personal del servicio de urgencias, personal de enfermería y de médicos.

2) **PACIENTES Y PERSONAL DE INSTITUCIONES PARA ENFERMOS CON RETRASO MENTAL.-** El riesgo del personal es comparable al de los del personal de un Hospital. Sin embargo el riesgo del ambiente institucional esta asociado no solo con la exposición de sangre si no que también a las picaduras y mordeduras y al contacto con lesiones en piel y con secreciones contagiosas.

3) **PACIENTES EN HEMODIALISIS.-** Numerosos estudios han establecido el riesgo elevado que existe de la transmisión del VHB en las unidades de diálisis, por lo que todo paciente que vaya a ser sometido a un programa de hemodialisis debiera ser vacunado.

4) **HOMBRES HOMOSEXUALES ACTIVOS.-** Es importante la vacunación tan pronto sea posible despues de que su actividad homosexual se inicia. La actividad homosexual en mujeres no aumenta el riesgo de que el VHB sea transmitido sexualmente.

5) **RECEPTORES DE PRODUCTOS SANGUINEOS.-** Pacientes con alteraciones de la coagulación quienes reciben concentrados de factores de coagulación tienen un riesgo muy elevado de adquirir la infección, por lo que se recomienda la vacunación.

6) **ADICTOS A DROGAS INTRAVENOSAS.-** Todos deberán ser vacunados.

7) **PAREJAS Y CONTACTOS SEXUALES DE PORTADORES.-** Esta demostrado que el contacto sexual de la pareja de un portador del VHB tiene un riesgo alto de contraer la enfermedad.

8) **POBLACIONES CON UN RIESGO ESPECIALMENTE ELEVA-**

DO.- Algunas poblaciones americanas como los Esquimales de Alaska, nativos de las islas del Pacifico, inmigrantes y refugiados de areas en donde la enfermedad es altamente endemica (particularmente Este de Asia y Subsara en Africa). Deberá aplicarseles la vacunación.

9) HETEROSEXUALES ACTIVOS.- Los heterosexuales activos con multiples parejas sexuales estan en riesgo de adquirir la HB, el riesgo se eleva conforme la actividad sexual y el número de parejas se incrementa.

10) VIAJEROS INTERNACIONALES.- La vacunación debera ser considerada en personas quienes planean residir por más de seis meses en areas con niveles de alta endemicidad y quienes podrían tener contacto estrecho con la población local.

VACUNACION POST-EXPOSICION.- El tratamiento profilactico para prevenir la infección por VHB despues de la exposición al VHB deberá ser considerado en las siguientes situaciones: Exposición perinatal de un recién nacido de una madre HBsAg(+). Exposición accidental percutanea o a traves de la mucosa con sangre HBsAg(+). Exposición sexual con una persona HBsAg(+).

Estudios recientes han establecido la eficacia relativa de las Ig en la situaciones post-exposición.

1) EXPOSICION PERINATAL.- Una de las maneras más eficientes de transmisión del VHB es el de la madre al hijo durante el nacimiento. Si la madre es (+) tanto para HBsAg y HBeAg cerca del 70-90% de los recién nacidos podrían infectarse y hasta un 90% de los recién nacidos infectados podrían volverse portadores.

0.5ml de HBIG deberán ser aplicados intramuscularmente despues de la estabilización fisiologica del recién nacido y de preferencia dentro de las primeras 12hrs del nacimiento. La vacuna debera ser administrada intramuscular en tres dosis de 0.5ml (10mcg) cada una. La primera dosis deberá ser dada conjuntamente con la HBIG pero aplicadas en sitio diferente. Si la vacuna no esta disponible al nacimiento, la primera dosis podría ser dada dentro de los primeros siete días del nacimiento, la segunda y tercera dosis deberan ser dadas al mes y seis meses respectivamente despues de la primera.

Los exámenes para HBsAg y Anti-HBs estan recomendados a los 12 a 15 meses para monitorear el éxito o la falla del

tratamiento. Si el HBsAg no es detectado y el Anti-HBs esta presente el niño ha sido protegido. El examen para Anti-HBc no es útil ya que el Anti-HBc materno puede persistir por mas de un año. La administración de HBIG y de la vacuna al nacimiento no deberan interferir con las vacunas de la Polio y la DPT administradas a los dos meses de edad.

MUESTREO MATERNO.- Ya que la eficacia del régimen de tratamiento depende de la administración de HBIG el día del nacimiento es vital que las madres con HBsAg(+) sean identificadas antes del parto. Si la madre es identificada como (+) hasta un mes despues del nacimiento, el recién nacido deberá ser muestreado para HBsAg y si es (-) deberá ser tratado con la vacuna y la HBIG.

2) **EXPOSICION AGUDA A SANGRE.-** La exposición accidental percutanea o en mucosas de sangre que se conoce que contiene o que podría contener HBsAg, la decisión de dar profilaxis deberá ser tomada en cuenta en las siguientes circunstancias:

a) **PERSONA EXPUESTA QUE NO ESTA VACUNADA PREVIA MENTE.-** La vacunación contra la HB deberá ser considerada como tratamiento de elección. Dependiendo de la fuente de exposición el examen de HBsAg de la fuente y la profilaxis adicional de la persona deberá ser hecha si la fuente se conoce que es HBsAg(+), una dosis única de HBIG (0.06ml/kg) deberá ser dada tan pronto como sea posible despues de la exposición o dentro de las primeras 24hrs. Si es posible la primera dosis de la vacuna deberá aplicarse dentro de los primeros 7 días de exposición y la 2a y 3a dosis al mes y seis meses mas tarde. Para personas que no se les aplico la vacuna de la HB una 2a dosis de HBIG deberá ser dada un mes despues de la primera dosis. Si la HBIG no puede ser obtenida la Ig en una dosis equivalente podría dar algún beneficio.

b) **FUENTE CONOCIDA, ESTADO DEL HBsAg DESCONOCIDO.-**
 - Riesgo alto de que la fuente sea HBsAg(+).- ES en el caso de pacientes con alto riesgo de ser portadores o en pacientes con enfermedad aguda o cronica del hígado. La persona expuesta deberá aplicarse la primera dosis dentro de la primera semana de exposición y completar despues el esquema de vacunación
 - Riesgo bajo de que la fuente sea HBsAg(+). La persona expuesta de-

berá aplicarse la primera dosis de la vacuna dentro de la primera semana de la exposición y después completar la vacunación. Exámenes para la persona fuente no son necesarios.

- Fuente desconocida.- La persona expuesta deberá aplicarse también la vacuna al igual que en los anteriores casos.

c) PERSONA EXPUESTA PREVIAMENTE VACUNADA CONTRA LA HB.- Para exposiciones percutáneas de sangre en personas quienes han recibido previamente una o más dosis de la vacuna, la decisión de dar una profilaxis adicional podría depender del origen de la exposición y de que la persona vacunada haya desarrollado Anti-HBs seguida a la vacunación. Si la persona fuente se conoce que es HBsAg(+) la persona expuesta deberá ser examinada para Anti-HBs a menos que la persona haya sido examinada en los últimos 12 meses. Si la persona expuesta tiene anticuerpos adecuados el Tratamiento adicional no está indicado.

Si la persona expuesta no ha completado su vacunación y tiene niveles inadecuados de anticuerpos una dosis de HBIg deberá aplicarse inmediatamente y la vacunación completarse de acuerdo al esquema tradicional.

Si la persona expuesta tiene anticuerpos inadecuados al examen o si previamente no había respondido a la vacuna, una dosis de HBIg deberá aplicarse inmediatamente y una dosis de refuerzo de la vacuna aplicarse en sitio distinto.

Si la persona expuesta muestra anticuerpos inadecuados en el examen pero se conoce que el tuvo uno adecuados anticuerpos en el pasado, una dosis adicional o de refuerzo deberá ser aplicada.

3) CONTACTO SEXUAL DE PERSONAS CON INFECCION AGUDA.- Los contactos sexuales de personas HBsAg (+) ha aumentado el riesgo de adquirir infección y la HBIg ha mostrado ser efectiva en el 75% en prevenir tales infecciones. Ya que los datos son limitados al periodo después de la exposición sexual durante el cual HBIg es efectiva se desconoce pero extrapolado esto a otros grupos se presupone que este periodo no debe de exceder de 14 días. Una dosis única de HBIg (0.06ml/kg) es recomendada para individuos susceptibles en quienes hayan tenido contacto sexual con personas HBsAg(+). En los

expuestos entre heterosexuales la vacunación deberá ser iniciada al mismo tiempo que la profilaxis con HBIG. Si la vacuna no es aplicada una 2ª dosis de HDIG esta recomendada al mes. Dosis adicionales de HBIG no son necesarias si la vacuna es aplicada. La Ig es una alternativa si la HBIG no es posible obtenerla.

4) CONTACTOS FAMILIARES DE PERSONAS CON INFECCION AGUDA.- La profilaxis para la familia no esta indicada a menos que ellos hayan tenido exposición sanguínea identificable, usen el mismo cepillo de dientes o navajas de afeitar. Tales exposiciones deberán ser tratadas similarmente que a las exposiciones sexuales.

Cuando es aplicada en el musculo deltoides la vacuna de la HB produce anticuerpos protectores (Anti-HBs) en más del 90% de personas sanas. Los exámenes para inmunidad después de la vacunación no se recomiendan rutinariamente pero se aconseja en personas quienes su manejo subsecuente dependa del conocimiento de su estado inmune como los pacientes y personal de hemodialisis y en personas en quienes la respuesta subóptima podría ser anticipada como los que recibieron la vacuna en los gluteos.

Desde que la vacuna de la HB ha estado disponible 4,400,000 dosis han sido distribuidas en los E.U.A. y se ha estimado que 1,400,000 personas han completado la serie de 3 dosis (sept 1987) (4).

El desarrollo de programas de vacunación en trabajadores al cuidado de la salud ha progresado. Varios estudios de Hospitales en 1985 mostraron que entre el 49 y 68% de los hospitales habían establecido programas de vacunación y que este número se ha ido incrementando cada año. Hospitales grandes (mayor de 500 camas) son los que mas han establecido los programas (90%). Sin embargo para junio 1985, el 60% de Hospitales con menos de 100camas también habían iniciado programas de vacunación. En el 77% de las personas vacunadas la vacuna la pagaron las autoridades del Hospital. (4).

La protección contra la infección es virtualmente completa en las personas quienes desarrollaron niveles adecuados de anticuerpos después de la vacunación. Los estudios de las vacu-

nas fabricadas en los E.U.A. han mostrado un 80-95% de eficacia en la prevención de la infección de la hepatitis B en personas susceptibles. (19).

EFFECTOS COLATERALES.-

La seguridad, reactogenicidad, inmunogenicidad y la eficacia protectora de la vacuna recombinante y la derivada del plasma ha sido demostrada en estudios clinicos a nivel mundial.

Las reacciones atribuibles a la vacuna han sido moderadas y transitorias y tienden a disminuir su frecuencia despues de las vacunaciones subsecuentes y se ha encontrado que son similares en tipo, incidencia y severidad con ambas vacunas(14).

Los más comunmente observados es el adolorimiento en el sitio de la inyección.

De 750,000 vacunandos aproximadamente en un estudio 100 episodios de enfermedad severa han sido reportados despues de la aplicación de la vacuna. Estas han incluido artralgias, reacciones neurologicas (como el síndrome de Guillain-Barre) y otras. El porcentaje del S. Guillain-Barre posterior a la vacunación no parece estar significativamente aumentado por arriba de lo observado en adultos normales en la población general. Tal enfermedad asociada temporalmente no esta considerada que este etiologicamente relacionada con la vacuna de la Hepatitis B. (1).

Aproximadamente el 17% tienen dolor en el sitio de la inyección. 15% sintomas sistemicos moderados (fiebre, dolor de cabeza, fatiga y nausea) a la fecha efectos colaterales severos no han sido observados, ni reacciones alergicas significantes han sido reportadas(4).

La vacuna no produce ni efectos terapeuticos ni reacciones adversas en los portadores cronicos. La vacunación en individuos quienes poseen el anticuerpo contra el VHB por una infección previa no es necesaria , pero si se hiciera esta no causaria efectos adversos. Tales personas podrían tener un incremento post-vacuación en sus niveles de ANTI-HBs.

DOSIS DE REFUERZO.-

En estudios a corto plazo de la eficacia de la vacuna derivada del plasma da protección contra el VHB 85-95%. En una evaluación reciente de protección a largo plazo proporcionada por esta vacuna (mas de 5 años) da las bases para las recomendaciones para dosis de refuerzo en personas previamente vacunadas.

Actualmente los datos disponibles indican que los niveles de anticuerpos inducidos por la vacuna declinan significativamente, los anticuerpos podrían disminuir a niveles bajos del 30-40% de adultos vacunados quienes inicialmente desarrollaron niveles adecuados de anticuerpos durante los 5 años despues de la vacunación y estos podrían no ser detectables en 10-15% de ellos. La duración de la persistencia de Anticuerpos esta directamente relacionado con el nivel pico logrado despues de las tres dosis de la vacuna. (4).

Estudios con la vacuna derivada del plasma en adultos han demostrado que a pesar de la declinación de los niveles de anticuerpos, la protección contra la infección clinica por VHB (o viremia) persiste por mas de cinco años. Aunque el riesgo de infección por VHB parece aumentar conforme los niveles de anticuerpos son bajos o no detectables, la infección resultante es casi siempre inocua y no causa una viremia detectable, ni inflamación hepatica o enfermedad clinica. Estas infecciones son detectadas por evidencias serologicas de un aumento de los niveles de ANTI-HBs asociados con la aparición del anticuerpo del antígeno core de la HB (anti-HBc). (4). De los adultos quienes han respondido a la vacuna la protección contra la infección por VHB clinicamente dura hasta que se encuentre la presencia detectable de Anti-HBs y puede persistir por dos años mas despues de que los anticuerpos han declinado o ya no son detectables. En un estudio en Senegal demostraron la protección contra la infección por vhb pudo declinar dentro de los seis años, en niños vacunados entre los seis meses y los dos años. (4).

Los resultados de exámenes tomados después de 6 meses de haber completado la serie de vacunas son difíciles de interpretar. Un receptor de la vacuna quien es (-) para anti-HBs entre uno y cinco años después de la vacunación puede ser un res-

no respondedor a la vacuna en quienes los niveles de anticuerpos han disminuido y estan detectables muy bajos pero quien esta protegido contra la enfermedad clinica por VHB.

RECOMENDACIONES PARA DOSIS DE REFUERZO.-

ADULTOS Y NIÑOS CON UN ESTADO INMUNE NORMAL.- Para ellos la respuesta de anticuerpos de la vacuna administrada adecuadamente es excelente y tienen protección al menos por un mínimo de 5 años. La dosis de refuerzo no esta recomendada rutinariamente y los exámenes para medir los niveles de anticuerpos en este periodo no es necesario.

PACIENTES EN HEMODIALISIS.- En los pacientes en hemodialisis en quienes la protección inducida por la vacuna es menos completa y podria solo persistir tanto tiempo como los niveles de anticuerpos permanezcan por arriba de 10u (RIA). La necesidad de dosis de refuerzo debiera ser evaluada por exámenes de anticuerpos anuales. La dosis de refuerzo debiera ser aplicada cuando los niveles de anticuerpos declinen por abajo de 10u (RIA).

PROFILAXIS POST_EXPOSICION EN PERSONAS EXPUESTAS A PIQUETES DE AGUJAS CON HBsAg (+).- En personas vacunadas quienes se pican con agujas con HBsAg(+), los exámenes serologicos para evaluar el estado inmune son recomendados a menos que los exámenes se hayan realizado dentro de 12 meses y han indicado niveles adecuados de anticuerpos. Si la persona expuesta es examinada y se encuentra que tiene niveles de anticuerpos inadecuados, el tratamiento con HBIG y una dosis de refuerzo de la vacuna o ambos esta indicado.

DOSIS.- Cuando esta indicado, los receptores de la vacuna de la HB pueden recibir dosis adicionales ya sea de la vacuna recombinante o de la derivada del plasma. La dosis de refuerzo induce una rapida respuesta en mas del 90% de personas quienes inicialmente respondieron a la vacuna pero que subsecuentemente perdieron los niveles de anticuerpos detectables.

- Adultos normales 20mcg (1.0ml)
- Recien nacidos y niños menores de 10años 10mcg (.5ml).
- Pacientes en hemodialisis 40mcg (2.0ml).

La dosis de refuerzo si se necesita debora ser

aplicada en mujeres embarazadas quienes estan en riesgo de infectarse por el VHB.(4).

Aproximadamente el 15% de las personas vacunadas podrian perder el Anti-HBs dentro de los primeros cuatro años. Sin embargo la pérdida del anticuerpo no necesariamente indica pérdida de la protección contra la infección por el VHB. (5).

RESULTADOS.-

La vacuna de la Hepatitis B tanto la derivada del plasma como la recombinante inducen la formación de anticuerpos en más del 95% de los adultos sanos entre los 20 y 39 años de edad, ambas vacunas producen anticuerpos un poco más bajos en adultos mayores o adultos jóvenes. Los pacientes en hemodialisis e inmunosuprimidos también desarrollan niveles más bajos que la población general (por lo que en ellos se recomienda una doble dosis). En estudios de recién nacidos de madres HBsAg (+), la combinación de HBIG (0.5ml al nacimiento) y cualquiera de las dos vacunas (5mcg en cada dosis) protegieron al 94% de los niños de desarrollar un estado de portador crónico del VHB.

En múltiples estudios se ha demostrado que 0.1ml (2mcg) de la vacuna administrada intradérmica en tres dosis a los mismos intervalos recomendados rutinariamente son tan inmunogénicos como la dosis de 1ml (5, 6).

Una pobre respuesta de anticuerpos tanto a la infección por el VHB en forma natural o por la vacunación puede estar determinada genéticamente. Una pobre respuesta parece estar asociada con ciertos antígenos de histocompatibilidad. (6).

El valor de dosis adicionales de vacunas en personas quienes fallaron en responder a la serie inicial de tres inyecciones de 20mcg es controvertido. (6).

Un nuevo e inesperado hallazgo es la asociación con fumar con el bajo nivel de anticuerpos, así como en personas obesas. (6).

A continuación presentaremos los resultados de los estudios más importantes para verificar la eficacia de la vacuna, algunos de ellos son de comparación entre las dos vacunas.

En el estudio de Andre la seroconversión con la vacuna derivada del plasma se logró en el 48, 79 y 100% después de la 1a, 2a y 3a dosis respectivamente. La disminución en los títulos de Anti-HBs fueron observados a los 4 meses después de la 3a dosis. El estudio fue en voluntarios sanos y no existieron reacciones importantes. (9).

Wiedermann comparó los dos tipos de vacuna ambas con el mismo porcentaje de seroconversión, sin embargo en este estudio

la vacuna de DNA recombinante mantuvo el nivel de anticuerpos por más tiempo. Los síntomas reportados fueron moderados y de corta duración en ningún caso tuvo que ser suspendido el estudio. Solo 11 pacientes (de 337) no seroconvirtieron con la vacuna recombinante, (cifras similares a los de la vacuna derivada del plasma. (10).

Crovari comparó dos vacunas de DNA recombinante de distinta casa comercial (M.S.D. y S.K.F.), no encontro efectos colaterales y la seroconversión se logro despues de la 3a dosis de la vacuna en el 97% en ambos grupos. No existieron diferencias entre los dos grupos. (12).

Just vacuno a 550 sujetos con la vacuna de S.K.F. con dos esquemas de vacunación diferentes, uno al 0, 1, 6 meses y el otro al 0, 1, 2, 12 meses. En ambos grupos menos del 2% no seroconvirtieron y dos años despues de la vacunación el 10% mostro niveles de Anti-HBs menores de 10u del llamado nivel protector. (13). (33).

Andre en otro artículo revisa la experiencia de la vacuna recombinante y nos menciona que desde 1984, 62 estudios han sido iniciados en 19 países, involucrando a 6800 sujetos entre inmunodeficientes y sujetos de alto riesgo, la vacuna fué bien tolerada por todos los grupos de edad, Las reacciones atribuibles a la vacuna han sido moderadas y transitorias y tienden a disminuir su frecuencia despues de las vacunas subsecuentes y se encontró que son similares en tipo, incidencia y severidad que las producidas por la vacuna derivada del plasma. Los porcentajes de seroconversión se lograron casi en el 100% despues de las tres dosis. (14). (28).

Peetermans y Petre demuestran que la vacuna recombinante tiene todas las características bioquímicas y las propiedades inmunológicas que el HBsAg autentico, además evaluaron el control de calidad que debía seguirse en la producción de la vacuna, confirmando sus altos índices de seguridad. (22, 23).

Just vacuno a 550 jovenes sanos Anti-HBs (-) con la vacuna del laboratorio S.K.F. o la de M.S.D. con distintos esquemas de vacunación (0,1,6 y 0,1,2,12), no existieron efectos colaterales importantes, solo reacciones locales moderadas. Menos del 2% no seroconvirtieron, se encontraron los mismos resultados con ambas vacunas, siendo un poco mejor el esquemas de 0,1, 6 meses. (24).

Bergamini compara las dos vacunas la derivada del plasma y la recombinante, las dos vacunas aplicadas en el musculo deltoides con el esquema 0,1,6 meses, 60 personas con la recombinante y 30 con la derivada del plasma. 27% seroconvirtieron con la primera dosis, 80% con la 2a y el 100% con la 3a dosis(mismos resultados con ambas vacunas. (25).

Goudeau compara la vacuna recombinante con tres vacunas derivadas del plasma (una del laboratorio M.S.D. y dos del Instituto Pasteur), fueron 343 sujetos, musculo deltoides, con el esquema 0,1,6 meses, no hubo reacciones adversas, solo 6 de 331 no seroconvirtieron despues de la 3a dosis, resultados semejantes con todas las vacunas, se encontró un mejor titulo de anticuerpos en las mujeres que en los hombres, la gente mayor respondio un poco menos que la gente joven (menos de 40 años). (26).

Scheirmann estudia la vacuna recombinante vacunando a 237 adultos jovenes a diferentes dosis, no existieron reacciones adversas y el 100% seroconvirtieron despues de la 3a dosis. (29).

Andre resume los resultados clinicos obtenidos con la vacuna recombinante. Desde el inicio de 1984 la vacuna ha sido evaluada a dosis diferentes, en poblaciones diferentes, como Austria, Belgica, Francia, Italia, Sur de Korea, Suecia, Yugoslavia, Alemania del Este etc., a la fecha de su estudio cerca de 3000 sujetos habian sido vacunados, y la seroconversión llevo casi al 100% despues de la 3a dosis. (30).

Ambrosch evalúa la vacuna recombinante y la compara con la derivada del plasma, encontrando la misma efectividad. (31).

Wiedermann estudio la reactogenicidad y los porcentajes de seroconversión con la vacuna recombinante. No existieron datos de hipersensibilidad, las reacciones fueron iguales a las ya reportadas y no aumentaron conforme se aumentaba la dosis. El porcentaje de seroconversión fue del 87.5-100% un mes después de la 3a dosis. (32).

Andre vuelve a revisar la seguridad de la vacuna recombinante hasta enero de 1986 donde ya existian 3500 sujetos vacunados de 0 años (nacimiento) a 65 años en 10 países, confirmando que la vacuna es segura y altamente inmunogenica. (35).

Ambrosch estudia la efectividad de la vacuna recombinante como dosis de refuerzo en sujetos previamente vacunados con la vacuna derivada del plasma, y confirma que esta puede ser utilizada como dosis de refuerzo para elevar los niveles de anticuerpos en dichos pacientes. (37).

Andre en otro estudio resume los resultados de 13 estudios clinicos en 7 paises diferentes. 2002 sujetos (1027 mujeres y 905 hombres, 70 casos no definieron el sexo). Se reportaron reacciones locales en el 50% con adolorimiento, eritema moderado e inflamación, reacciones generales en un bajo porcentaje con dolor de cabeza, fatiga, mareo y nausea ninguno de ellos fue incapacitante. La seroconversión fue casi del 100%, los titulos fueron ligeramente mayores en las mujeres y en adultos jovenes. Con la dosis de refuerzo al año, los niveles de anticuerpo se elevaron importantemente de 11474 a 51404 RIA con la vacuna recombinante. (40).

Ambrosch en este articulo a los sujetos que habian sido vacunados con la derivada del plasma y que posteriormente al año sus niveles de anticuerpos habian caido por abajo de 100u RIA se les aplico una dosis de refuerzo pero con la vacuna recombinante, el 100% de los sujetos elevaron importantemente sus niveles de anticuerpos. Se considero un nivel de protección por arriba de 10u RIA. Los niveles de anticuerpos se elevaron de 35u a 4957u despues de la dosis de refuerzo. (41).

Wiedermann evaluo la seguridad de la vacuna recombinante realizando pruebas cutaneas de hipersensibilidad en sujetos que recibirian la vacuna, ninguno de los 64 presento alguna reaccion contra algun contaminante por la levadura. Posteriormente se vacunaron y existio seroconversión del 85.7-100%, y no existieron reacciones adversas. En este mismo estudio se comparan los pros y los contras de los dos tipos de vacuna, mencionando que la vacuna derivada de plasma ha demostrado ser segura y efectiva pero que tiene algunas desventajas, que son muy caras debido a las cantidades limitadas de plasma disponibles de portadores cronicos del VHB, tambien han adquirido una mala reputación por la posible transmisión del virus del SIDA ya que muchos donadores son homosexuales (no se ha comprobado ningún caso). La vacuna del DNA recombinante con la expresión del HBsAg en levaduras

es aparentemente mucho más segura y los costos son menores, las reacciones y la inmunogenicidad son comparables con ambas vacunas. (42)²⁷

Just estudia a 279 sujetos evaluando las dos vacunas, con el esquema 0,1,6 meses, en el musculo deltoides, solo tres sujetos no seroconvirtieron despues de la 3a dosis, no existieron reacciones adversas importantes con adolorimiento moderado en el sitio de la inyección en 1 de cada 3 pacientes, algunas veces con inducción transitoria, fatiga moderada (fue el sintoma mas frecuentemente encontrado), fiebre en no mas de 9 sujetos, ningun sintoma fue incapacitante. Las mujeres produjeron un poco mas de anticuerpos que los hombres. (43).

Scheiermann realizo un estudio con la vacuna recombinante a diferentes dosis 2.5, 5, 10 y 20mcg y otro grupo con 20mcg de la vacuna derivada del plasma en un total de 220 sujetos. No existieron reacciones adversas, locales en el 50% y fatiga en el 40%. las dosis de 10 y 20mcg indujeron un mayor número de anticuerpos que las dosis menores. 86-100% tuvieron niveles mayores de 1000u, 45-85% iguales o mayores a 10,000u RIA. En este articulo las recomendaciones para dosis de refuerzo fueron niveles menores de 10u deben ser revacunados inmediatamente, valores entre 1000 y 10,000u chequearse en 2a el nivel de anticuerpos, y mayores de 10,000u a los 5 años. (44).

Just en otro de sus estudios evalua la vacuna recombinante y la del plasma en 300 sujetos, esuqema 0,1,6 meses, en el musculo deltoides, obtuvieron el 94% de seroconversión con ambas vacunas, no efectos adversos importantes. (46).

Kuvert estudia a 237 sujetos (129mujeres y 108 hombres), después de la 3a dosis todos seroconvirtieron, 50% presente adolorimiento local de leve a moderado algunas veces acompañado de eritema e inflamación moderada, 15% dolor de cabeza, mareos, temperatura elevada en 11 sujetos, no existieron elevaciones de la TGP (47).

Wiedermann estudia el riesgo de reacciones de hipersensibilidad por los componentes residuales de levadura en la vacuna. En 46 sujetos se realizaron reacciones cutaneas con HBsAg de levadura, ninguno presento alergias a contaminantes potenciales de levadura, posteriormente vacuno a 283 adultos a diferentes dosis

5, 10, 20, 40mcg y después de la tercera dosis seroconvirtieron del 85.7% al 100%, sin reacciones importantes.(50).

Los estudios más importantes en grupos de alto riesgo como son los homosexuales son los que a continuación presento:
 Gollav en 314 hombres homosexuales con marcadores (-) para VHB fueron vacunados con la recombinante, con dosis de 20 o 40mcg con el esquema 0,1,6 meses, la seroconversión fue del 98% en ambos grupos, a los que tuvieron niveles menores a 100u RIA se les aplico una dosis de refuerzo al año, todos tuvieron una tolerancia excelente. La prevalencia de sífilis y SIDA fue del 3.2 y 2% respectivamente. Ninguno tuvo hepatitis B clínica ni elevación de la ALT. la incidencia de hepatitis B fue de 1/212 hombres por año (0.5%) comparado con la incidencia anual del 12% previa.(17).

Gesemannevaluó la vacuna en 19 hombres homosexuales con HIV(-) y a 8 con HIV (+). Se les aplico 20mcg de la vacuna recombinante, al 7o mes la seroconversión ocurrió en 17 de los 19 HIV(-) y en 3 de los 8 HIV(+). Explican que posiblemente la respuesta a la vacunación esta reducida paralelamente a la disminución de los números absolutos de Linfocitos T4 (helper) en el curso de la infección por el HIV. (20).

Gollav en otro estudio en homosexuales determinó la inmunogenicidad de la vacuna recombinante. Mas de 450 hombres homosexuales fueron muestreados y solo 300 fueron (-) para todos los marcadores sericos de la Hepatitis B. 7.8% eran positivos para sífilis y 3.4% positivos para el HIV, el esquema de vacunación fue 0,1,6 meses en el musculo deltoides. el porcentaje de seroconversión fue del 89%. (38).

Cadranel vacuna a 35 recién nacidos de madres HBsAg (+) considerado como el metodo mas efectivo para prevenir que dichos se conviertan en portadores cronicos. El 50% seroconvirtio al mes, 92% al 2o mes y el 100% al 4o mes.(11).

Vranckx en Indonesia muestreo a 300 mujeres embarazada, la prevalencia de HBsAg y de Anti-HBs/Anti-HBc fue del 4.75 y 35.6% respectivamente. El HBeAg se encontro en el 64% de mujeres HBsAg(+), estos datos permiten estimar que del 2.4-3.5% de todos los recién nacidos podrian convertirse en portadores del VHB. Los recién

nacidos sanos de madres HBsAg(+) y (-) recibieron 10mcg de la dosis en el musculo deltoides dentro de las primeras 24hrs del nacimiento con la vacuna recombinante, no existieron reacciones adversas importantes, ninguno tuvo cambios clinicos o bioquimicos indicativos de Hepatitis B. La seroconversión fue del 97-100%. (15). (27).

Van Damme en Belgica a 767 niños retrasados mentales residentes de 4 hospitales los muestreo para marcadores del VHB. La prevalencia del HBsAg y del Anti-HBs/Anti-HBc fue del 10.8% y del 42.3% respectivamente. 275 residentes seronegativos se vacunaron con la vacuna recombinante, a los 0,1,6 meses 20mcg en la region deltoides, la seroconversión se logro en el 96.5% (7o mes), al año 74% tenían títulos mayores de 100u RIA. No respondieron el 3.5% y a estos se les aplico una dosis de refuerzo. Durante el periodo de seguimiento de 170 vacunados ninguno desarrollo Hepatitis B. (16).

Revisando los resultados que con respecto a las vacunas de la Hepatitis B (derivada del plasma y la recombinante) se han realizado podemos deducir la gran seguridad que existe con dichas vacunas sus excelentes resultados de protección, los pocos efectos colaterales que se presentan y el gran beneficio que llevan los grupos de alto riesgo. En vista de que no existe hasta la fecha ningun tratamiento efectivo y comprobado contra las infecciones por el virus de la hepatitis B, el único modo de intentar erradicar dicha enfermedad es vacunando a todos los grupos de alto riesgo.

**ESTUDIO
VACUNA DE LA HEPATITIS B
EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL ESPAÑOL CD. DE MEXICO**

OBJETIVOS.-

- 1.- Confirmar la eficacia de la vacuna de la Hepatitis B (Engerix-B. Lab. S.K.F.).
- 2.- Proporcionar protección contra la Hepatitis B a los médicos residentes y adscritos del servicio de Gastroenterología del Hospital Español de la Cd. de México.
- 3.- Revisar la literatura y compararla con nuestros resultados.

PACIENTES.-

Deberán de ser hombres y mujeres adultos sanos y ser voluntarios (consentimiento por escrito). No ser portadores de HBsAg. ser (-) para Anti-HBs y poseer una TGP (ALT) dentro de límites normales. Estar físicamente en buenas condiciones y no tener historia de enfermedades alérgicas. No tener antecedentes hematológicos hepáticos, renales, cardíacos o respiratorios. Estar sin signos clínicos de enfermedad aguda en el momento de entrar al estudio. Los participantes no podrán estar simultáneamente en otro protocolo de estudio de investigación.

VACUNACION.-

El esquema de vacunación se realizará los meses 0, 1, 6. (3 dosis).

GUIA DEL ESTUDIO.-DIA 15.-

Se tomarán los exámenes de laboratorio para muestras a los voluntarios. Se les realizará una historia clínica completa. Se firmará el consentimiento de participación en el estudio.

MES 0.-

Los pacientes aceptados en el estudio deberán ser (-) para ANTI-HBs, HBsAg y TGP dentro de límites normales.

Se administrará la primera dosis de la vacuna en la región deltoides por vía intramuscular.

Se llevará un registro de la temperatura por tres días después de la vacunación así como un registro de signos y síntomas locales y generales.

MES 1.-

Se aplicará la segunda dosis de la vacuna con las mismas especificaciones que con la primera dosis.

MES 6.-

Se aplicará la tercera dosis de la vacuna con las mismas especificaciones que con las dos previas.

MES 7.-

Se tomarán muestras de sangre para determinar los niveles de anticuerpos por tres metodos diferentes de laboratorio, también se tomará nuevamente TGP y HBSAg.

REGISTRO DE SIGNOS CLINICOS Y SINTOMAS.-

A cada paciente se le proporcionara una hoja con los siguientes datos los cuales deberá de registrar durante tres días despues de cada vacuna.

GENERALES.-

Fiebre (mayor 37.5oC).

Cefalea

Sintomas gastrointestinales

Mareos

Fatiga.

Otros.

LOCALES.-

Dolor

Induración.

Diametro del enrojecimiento.

Inflamación.

- Todos los signos y sintomas se calificaran de

la siguiente forma:

0- Ausente

1- Leve

2- Moderado

3- Severo.

- La temperatura debera de ser registrada diariamente con la escala siguiente:

Leve (1)- 37.5-38.0oC.

Moderada (2)- 38.1-39.0oC.

Severa (3)- Mayor de 39.10C.

Ausente (0).

- El tamaño de las reacciones locales se obtendrán multiplicando los dos diámetros mayores y serán calificadas en :

(1)- 1-150mm cuadrados

(2)- 151- 250mm cuadrados.

(3)- Mayor de 250mm cuadrados.

(0)- Ausente.

VACUNA.-

La vacuna será proporcionada por el Laboratorio SMITH KLINE & FRENCH, S.A.

El nombre de la vacuna es ENGERIX-B.

Por dosis se aplicara 1ml (20mcg) de la vacuna.

RESULTADOS.-

En nuestro estudio fueron aceptados 20 voluntarios de los cuales no se excluyó a ninguno, ya que en los resultados de laboratorio los 20 fueron HBsAg(-), ANTI-HBs (-), y todos tuvieron una TGP dentro de límites normales.

18 Fueron del sexo masculino y 2 del sexo femenino de estos 12 eran Médicos Residentes del Servicio de Gastroenterología y 8 Médicos adscritos del mismo Servicio.

El promedio de edad de los Hombres fue de 32.6a con un rango de 25-54a. El promedio de edad de las mujeres fue de 27.5a.

Antecedentes personales patológicos de importancia solo dos voluntarios refirieron Hepatitis A Durante su infancia sin complicaciones y otro Síndrome de Gilbert. Ninguno tuvo que ser excluido.

Tres consumían cantidades irregulares y en forma ocasional de bloqueadores H2, y uno en forma crónica antiinflamatorios no esteroideos.

#	SEXO	EDAD	OCUPACION
18	M	32.6a(25-54a)	10 RESIDENTES 8 ADSCRITOS
2	F	27.5a	2 RESIDENTES

ANTECEDENTES	MEDICACION ACTUAL
- HEPATITIS A (2) - S. GILBERT (1)	BLOQUEADORES H2 (3). AINES (1).

En la primera dosis de la vacuna (mes 0), Un paciente reporto temperatura leve. Signos locales: Dolor 3 de leve a moderado, induración 1 leve. Generales: Cefalea 3 leve, fatiga leve 1.

Con la segunda dosis (mes 1), Signos locales: dolor leve 1, enrojecimiento leve 1. Generales: fatiga leve 1, eritema pruriginoso en región cervical 1, eritema en region frontal derecha 1, eritema en brazo derecho 2, dichos eritemas fueron pruriginosos y de un diam aproximado de 5cm, con una duración aproximada de 3-5hrs. Ninguno de los pacientes con eritemas fueron excluidos.

Con la tercera dosis (mes 6), Locales: Dolor de leve a moderado 3. Generales: Ninguno.

SIGNOS Y SINTOMAS.-

DOSIS	LOCALES	GENERALES
1	DOLOR (3) INDURACION (1)	TEMP. (1) CEFALEA (3) FATIGA (1)
2	DOLOR (1) ENROJECIMIENTO (1)	ERITEMA CERVICAL (1) ERITEMA FRONTAL (1) ERITEMA BRAZO (2)
3	DOLOR (3)	-----

Nuestras reacciones provocadas por la vacuna fueron mínimas como lo demuestra el cuadro previo en el que el dolor fue el sintoma mas reportado pero en todos los casos fue de leve a moderado y en ningún caso incapacitante.

La presencia de una posible reaccion de hipersensibilidad manifestada por el eritema fue fugaz y no fue causa de exclusión del estudio. A la proxima vacunación ya no la presen taron.

Estos resultados hablan de la gran seguridad que existe con este tipo de vacunas.

Al séptimo mes se les tomaron exámenes de laboratorio para medir sus niveles de anticuerpos, estas mediciones se realizaron por tres métodos diferentes para evitar errores y la técnica empleada fué la siguiente:

Radioinmunoanálisis (RIA) en fase solida, cuyos reactivos son de Clinical Assay y, los resultados son en cuentas por minuto (cpm) de reactividad (Ag. y Ac. de Superficie de Hepatitis B.) y en unidades de abservancia para la TGP.

1.- El promedio de controles negativos (10u)= 200cpm (limite de negatividad.

2.- Control positivo medio 800cpm

3.- Control positivo alto 1448cpm

La incubación inicial (12 a 16 horas) fué durante toda la noche a temperatura ambiente; la incubación final fué durante 3 horas a 37.0oC.

El equipo utilizado para el conteo de las muestras (RIA) fué el Gammacord II de Ames y Analizador bicromatico de Abbott (TGP).

ELISA:

Fase solida en esfera reactivos Abbott
 Cuantificación en unidades de Absorbancia
 Equipo Quantum Abbott
 Promedio negativo 110u
 Promedio Positivo medio 610u
 Promedio Positivo alto 1890u

INMUNOPRECIPITACION (SERODIA):

Homoaglutinación pasiva de eritrocitos de pollo
 Diluciones partiendo de 1 a 20 y hasta obtener negatividad.

Negativos: No aglutinación.

Positivo medio: Dil. 1 a 320

Positivo alto: Dil. 1 a 2560

Reactivos Serodia.

RADIOINMUNOANALISIS (RIA)

37

No. Muestra	TGP (U/L)	HBsAg	ANTI-HBs (cpm)
1.-	5	Negativo	1100
2.-	8	"	1800
3.-	5	"	4510
4.-	5	"	810
5.-	5	"	1710
6.-	5	"	610
7.-	6	"	2000
8.-	5	"	6100
9.-	5	"	610
10.-	5	"	5200
11.-	8	"	NEGATIVO (100)
12.-	6	"	4700
13.-	22	"	NEGATIVO (20)
14.-	14	"	8940
15.-	8	"	8660
16.-	8	"	NEGATIVO (60)
17.-	5	"	800
18.-	6	"	415
20.-	14	"	1100.

*** NOTA.-

Todos los exámenes de laboratorio fueron realizado en el Laboratorio Clínico de la Clínica Hospital Medica Sur por la Q.F.B. Ma Teresa de la Vega C.

S E R O D I A

E L I S A

#	HBsAg	ANTI-HBs	HBsAg	ANTI-HBs
1.-	Negativo	1 a 20	Negativo	200
2.-	"	1 a 40	"	510
3.-	"	1 a 2560	"	2000
4.-	"	1 a 1280	"	1100
5.-	"	1 a 1280	"	1580
6.-	"	1 a 40	"	310
7.-	"	1 a 1280	"	1000
8.-	"	1 a 320	"	560
9.-	"	1 a 640	"	1100
10.-	"	1 a 160	"	410
11.-	"	NEGATIVO	"	NEGATIVO (60)
12.-	"	1 a 160	"	312
13.-	"	NEGATIVO	"	NEGATIVO (40)
14.-	"	1 a 2560	"	2100
15.-	"	1 a 2560	"	3200
16.-	"	NEGATIVO	"	NEGATIVO (30)
17.-	"	1 a 20	"	190
18.-	"	1 a 40	"	380
20.-	"	1 a 20	"	260

***NOTA.-

No aparecen los resultados del paciente numero 19 ya que fue el único que no se presentó a la toma de muestras de laboratorio al final del estudio.

#	TGP	RIA	SERODIA	ELISA	HBsAg
1	5	1100	1- 20	200	-
2	8	1800	1- 40	510	-
3	5	4510	1-2560	2000	-
4	5	810	1-1280	1100	-
5	5	1710	1-1280	1580	-
6	5	610	1- 40	310	-
7	6	2000	1-1280	1000	-
8	5	6100	1- 320	560	-
9	5	610	1- 640	1100	-
10	5	5200	1- 160	410	-
11	8	(-)100	(-)	(-)60	-
12	6	4700	1- 160	312	-
13	22	(-) 20	(-)	(-)40	-
14	14	8940	1-2560	2100	-
15	8	8660	1-2560	3200	-
16	8	(-) 60	(-)	(-)30	-
17	5	800	1- 20	190	-
18	6	415	1- 40	380	-
20	14	1100	1- 20	260	-
ref 6-37		<300	(-)	<110	-

Esta tabla nos sirve para poder comparar objetivamente los resultados por las tres técnicas diferentes (RIA, SERODIA Y ELISA), Para obtener los resultados del HBsAg tambien se emplearon las mismas tres técnicas de laboratorio.

En la tabla se muestra que los pacientes que fueron negativos lo fueron por las tres técnicas, esto se hizo con el fin de que los resultados fueran mas fidedignos y evitar el margen de error por alguna de las tres técnicas empleadas. También se puede apreciar la correlación que existe con el nivel de anticuerpos obtenidos por las tres técnicas.

	RIA
(-)	: (10u) 200cpm (3).
(+) MEDIO	: 800cpm (4).
(+) ALTO	: 1448cpm (12).
	SERODIA
(-)	: NO AGLUTINACION (3).
(+) MEDIO	: DIL. 1-320 (9).
(+) ALTO	: DIL. 1-2560 (7).
	ELISA
(-)	: 110u (3).
(+) MEDIO	: 610u (9).
(+) ALTO	: 1890u (7).

	RIA	SERODIA	ELISA
(-)	3 (15.7%)	3 (15.7%)	3 (15.7%)
(+) MEDIO	4 (21.1%)	9 (47.4%)	9 (47.4%)
(+) ALTO	12 (63.1%)	7 (36.8%)	7 (36.8%)
(+) TOTAL	84.2%	84.2%	84.2%

Como los cuadros anteriores lo demuestran los resultados con radioinmunoanálisis son los siguientes el porcentaje de pacientes positivos con la vacuna que elevaron anticuerpos fue del 84.2%, de los cuales 4 (21.1%) fueron positivos medios, 12 (63.1%) fueron positivos altos. 3 fueron negativos (15.7%).

Con el examen de SERODIA el porcentaje de pacientes positivos fue del 84.2%, de los cuales 9 (47.4%) fueron positivos medios, 7 (36.8%) fueron positivos altos. 3 fueron negativos (15.7%).

Con el método de ELISA 9 (47.4%) fueron posi-

tivos medios, 7 (36.8%) fueron positivos altos. 3 fueron negativos (15.7%).

Las tres pruebas de laboratorio concuerdan con sus resultados dando los mismos resultados en pacientes que fueron negativos que fue el 15.7%, y el total de resultados positivos que fue del 84.2%.

De los pacientes positivos 12 fueron residentes y 4 adscritos del servicio de Gastroenterología. Los pacientes negativos los tres fueron adscritos y ninguno de ellos tenía ningún antecedente de importancia, sólo uno de ellos la edad de 54a la cual se ha descrito que la vacuna pueda dar menores títulos de anticuerpos en los pacientes de edad avanzada aunque este no es el caso, aun así estamos dentro de los límites que se reportan en la literatura con un porcentaje de 84.2% de respondedores, con un 15.7% de no respondedores.

No existen datos aun claros acerca de cuando los pacientes deben de aplicarse la dosis de refuerzo de acuerdo a sus niveles de anticuerpos, ya que la vacuna aun no cumple los 5 años de estar en el mercado, el cuadro que a continuación presento es el que recomienda la casa comercial así como el presentado por el Dr KERSHENOBICH en la Semana Nacional de Gastroenterología Puebla 88.

DOSIS DE REFUERZO

<10u	- REVACUNACION INMEDIATA
10-100	- 6 MESES
100-1000	- 1-2 AÑOS
1000-10000	- 3-5 AÑOS
>10000	- 5 AÑOS

CONCLUSIONES.-

- 1.- Se confirmó la eficacia de la vacuna de la Hepatitis B (Engerix-B, laboratorio S.K.F.) al lograr un 84.2% de resultados (+), en sujetos considerados de alto riesgo.
- 2.- Se logro proteger a los residentes de Gastroenterología del Hospital Español de la Cd. de México en un 100% y a los médicos adscritos del mismo servicio en un 62%.
- 3.- Nuestros resultados son similares a los reportados en la literatura en cuanto a efectos colaterales se refiere y ligeramente menores en cuanto a resultados de (+) en seroconversión.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Centers for disease control. Recommendations for protection against viral hepatitis. *Ann Intern Med.* 1985;103:391-402.
- 2.- Okuda K. Primary Liver Cancer. *Dig Dis Sci* Vol 31. No. 9 (Supplement), 1986. 133S-146S.
- 3.- Sherlock S. Viral Hepatitis. *Dig Dis Sci.* Vol 31. No. 9 (Supplement), 1986. 122S-132S.
- 4.- Centers for disease control. Update on hepatitis B prevention. *Ann Intern Med.* 1987;107:353-357.
- 5.- Schiff E. Immunoprophylaxis of viral hepatitis: a practical guide. *Am J Gastro* 82, 4: 287-291. 1987.
- 6.- Hrowitz M, Ershler W, McKinney P, Battiola R. Duration of immunity after hepatitis B vaccination: efficacy of low-dose booster vaccine. *Ann Intern Med.* 1988;108:185-189.
- 7.- Mendonhall Ch, Roselle G, Lybecker L, Marshall L, Grossman Ch. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci.* 33:263-269. 1988.
- 8.- Di Biscegli A, Rustgi V, Hoofnagle J, Dusheiko G, Lotze N. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med.* 1988;108:390-401.
- 9.- Kuwer E, Scheiermann N, Gesemann M, Paar D, Becker E, Safary A, Hauser P, Andre F. Dose range study in healthy volunteers of a hepatitis B vaccine produced in Yeast. *Zbl. Bakt. Mikrobiol. Hyg. Ser. A* 1987; 264.
- 10.- Wiedermann G, Scheiermann N, Goubabu P, Ambrosch F, Safary A, Andre F. Multicentre dose range study of a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1987; 5(3):179-183.
- 11.- Cadranel S, Zeghliache S, Safary A, Andre F. Vaccination of newborns of HBsAg carrier mothers with SK-RIT rec-DNA HBV vaccine. *Pediatr. Res.* 1987;22(1);107.
- 12.- Crovari P, Cuono-Crovari P, Icardi G, Bonanni P, Coppola R. The 1987 international symposium on viral hepatitis and liver disease. The Barbican Centre, London-U.K. May 26-28, 1987.
- 13.- Just M, Berger R, Andre F, Safary A. Boosting Against hepatitis B- Must it be done when titers disappear? (abstract). The Barbican centre, London-U.K. May 26-28 1987.

- 14.- Andre F, Safary A. Clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine (abstract). The 1987 International symposium on viral hepatitis and liver disease. The Barbican Centre, London-U.K. may 26-28, 1987.
- 15.- Vranckx R, Allsjabhana A, Sugita E, Ngantung W, Sukadi A. Efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in Indonesian newborns (abstract). The 1987 International symposium on viral hepatitis and liver disease, The Barbican Centre, London-U.K. may 26-28 1987.
- 16.- Van Damme P, Vranckx R, Safary A, Andre F, Meheus A. The 1987 International symposium on viral hepatitis and liver disease. The Barbican Centre, London-U.K. may 26-28, 1987.
- 17.- Gollav G, Prinsen H, Safary A, Andre F, Piot P. Immunization of homosexuals with a recombinant DNA vaccine against Hepatitis B (Abstract). The 1987 International symposium on viral hepatitis and liver disease. The Barbican Centre, London-U.K. may 26-28, 1987.
- 18.- Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. Seventh edition, 1985. Britis library.
- 19.- Bockus H. Gastroenterology. Fourth edition. 1985. W.B. Saunders company.
- 20.- Gosemann M, Brockmeyer N, Scheiormann N, Safary A, Andre F. Clinical evaluation of a recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected versus Anti-HIV negative persons (abstract). The 1987 International symposium on viral hepatitis and liver disease. The Barbican Centre, London-U.K. may 26-28, 1987.
- 21.- Goudeau A, Denis F, Mounier M, Dubois F, Klein J, Codefroy A, Hauser P, Andre F. Etude comparative de l'immunogenicité d'un vaccin contre l'hepatite B recombinant (levure) avec deux vaccins derives du plasma (abstract) Gastroenterol. Clin. Biol. 1987; 11: 69.
- 22.- Patre J. Development and production of a vaccine from genetic engineering yeast cells (abstract). First International conference on the impact of viral diseases on the development of Asian countries Bangkok, dec 7-13, 1986.
- 23.- Peetermans J. Quality control of a yeast-derived hepatitis B vaccine (abstract). First International conference on the impact of viral diseases on the development of Asian countries Bangkok, dec 7-13, 1986.

- 24.- Just M, Berger R, Safary A, Andre F. Safety and immunogenicity of a yeast-derived vaccine (abstract). First International conference on the impact of viral diseases on the development of Asian countries Bangkok, Dec 7-13, 1986.
- 25.- Bergamini F, Zanetti A. Comparative immunogenicity of recombinant DNA hepatitis B vaccines (abstract). First International conference on the impact of viral diseases on the development of Asian countries Bangkok, Dec 7-13, 1986.
- 26.- Goudeau A, Denis F, Mounier M, Dubois F, Klein J. Comparative study of the immunogenicity of yeast and plasma-derived hepatitis B vaccines in healthy adults (abstract). First International conference on the impact of viral diseases on the development of Asian countries Bangkok, Dec 7-13, 1986.
- 27.- Alisjahbana A, Neheus A, Sukadi A, Usman A, Ngantung H. Efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in newborns (abstract). First international conference on the impact of viral diseases on the development of Asian countries Bangkok, Dec 7-13, 1986.
- 28.- Andre F. Clinical experience with a genetically engineered hepatitis B vaccine (abstract). First International conference on the impact of viral diseases on the development of Asian countries Bangkok, Dec 7-13, 1986.
- 29.- Scheiermann N, Gesemann M, Becker E, Paar D, Safary A. Dose range study of a hepatitis B vaccine produced in yeast (poster). XIV International congress of microbiology, Sept 7-13, 1986, Manchester, England.
- 30.- Andre F, Safary A. Summary of clinical results with a hepatitis B vaccine produced by recombinant DNA technology (abstract), 8th gastroenterology congress, Sao Paulo, Brazil, Sept 7-12, 1986. Dig Dis Sci Vol 31 No 9(Supplement), 1986 502 S.
- 31.- Ambrosch F, Frisch-Niggemeyer W, Fuhrich M, Kreamer P. Evaluation of priming and boosting properties of a recombinant DNA hepatitis B vaccine. (abstract). IXth International congress of infectious and parasitic diseases, Munich, Jul 20-26, 1986.
- 32.- Wiedermann G, Ambrosch F, Kreamer P, Kunz Ch, Andre F. Reactogenicity and seroconversion rates of experimental lots of recombinant hepatitis B vaccines (abstract). IXth International congress of infectious and parasitic diseases, Munich, Jul 20-26, 1986.

- 33.- Just M, Berger R, Safary A, Andre F. Yeast recombinant versus plasma derived hepatitis B vaccines a comparative study (abstract) IXth International congress of infectious and parasitic diseases, Munich, jul 20-26, 1986.
- 34.- De Wilde H, Harford N, Cabezon T, Rutgers T, Human Hepatitis B vaccine produced in Yeast (abstract). IXth International congress of infectious and parasitic diseases, Munich, jul 20-26, 1986.
- 35.- Andre F. Clinical acceptability and efficacy of a recombinant-DNA hepatitis B vaccine(abstract). IXth International congress of infectious and parasitic diseases, Munich, jul 20-26, 1986.
- 36.- Schelemann N, Gesomann M, Becker E, Paar D, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of the new yeast derived hepatitis B vaccine in young adults (abstract). IXth International congress of infectious and parasitic diseases, Munich, jul 20-26, 1986.
- 37.- Ambrosch F, Kreamsner P, Wiedermann G. Boosting properties of recombinant DNA hepatitis B vaccine (letter). Lancet 1:1101, 1986.
- 38.- Gollav C, Prinsen H, Safary A, Andre F, Piot B. Efficacy of a recombinant DNA Hepatitis B vaccine in a clinical trial in a high risk group of male homosexual(abstract). 2nd World congress on sexual transmitted diseases, Paris, June 25-28, 1986.
- 39.- De Wilde H, Harford N, Cabezon T, Rutgers A, Rosenberg M. Human hepatitis B vaccine produced in yeast. Asian Pacific Association for the study of the Liver. 5th biennial Scientific Meeting, Singapore, 8-11 January 1986.
- 40.- Andre F. Clinical results with a hepatitis B vaccine produced by recombinant DNA technology. Asian Pacific Association for the study of the Liver. Singapore, 9 January 1986.
- 41.- Ambrosch F, Firsch-Niggemeyer W, Fuhrich M, Kreamsner P. Evaluation of the boosting properties of a recombinant DNA Hepatitis B vaccine. Asian Pacific Association for the study of the liver. Singapore, 9 January 1986.
- 42.- Wiedermann G, Ambrosch F, Kreamsner P, Kunz H, Simoen E. Clinical and serological evaluation of experimental batches of a hepatitis B vaccine produced in yeast. Asian Pacific Association for the study of the liver. Singapore, 9 January 1986.
- 43.- Just M, Berger R, Just V, Hausor P, Simoen E. Reactogenicity

- and immunogenicity of two batches of a hepatitis B vaccine produced in yeast and one batch of a plasma-derived vaccine. Asian Pacific association for the study of the liver. Singapore, 9 January 1986.
- 44.- Scheiermann N, Geesemann M, Becker E, Paar D, Debusmann R. Effect in healthy adult volunteers of different doses of a hepatitis B virus vaccine produced in yeast. Asian Pacific association for the study of the Liver. Singapore, 9 January 1986.
- 45.- Kuwert E, Scheiermann N, Becker E. Hepatitis B rekombinantenvakzine. Vortraglichkeit und Immunogenitat. Dtsch. Med. Wschr 1985 110(43):1672-3.
- 46.- Just M, Berger R, Just V, Hauser P, Simoen E, Safary A. Comparative study of the reactogenicity and immunogenicity of two lots of a hepatitis B vaccine produced in yeast (abstract). 25th intersci. conf. antimicrobial agents chemother, Minneapolis, 29 sept-2 oct 1985; 211.
- 47.- Kuwert E, Scheiermann N, Geesemann M, Paar D, Safary A. Dose range study in healthy volunteers of a hepatitis B vaccine produced in yeast. Antiviral Res. 1985; suppl. 1: 281-288.
- 48.- Harford N, Cathoye A. Expression of HBsAg in saccharomyces cerevisiae from a glycolytic gene promoter (abstract). DNA 1985; 4(1) 80.
- 49.- De Wilde M, Cabezon T, Harford N, Rutgens T, Simoen E. Production in yeast of hepatitis B surface antigen by R-DNA technology. Dev. Biol. Stand. 1985;59:99-107.
- 50.- Wiedermann G, Ambrosch F, Hauser P, Simoen E, Andre F. Reactogenicity and immunogenicity of lots of different purity of a hepatitis B vaccine produced in yeast (abstract). Int. symp on chronic hepatitis, May 28-29, 1985, Taipei Taiwan; 1985:57.
- 51.- Harford N, Cabezon T, Crabeel M, Simoen E. Expression of hepatitis B surface Antigen Gene in yeast. Dev. Biol Stand 1983; 54:125-30.
- 52.- De wilde M, Cabezon T, Harford N, Simoen E. Hepatitis B vaccine produced in yeast by R-DNA (abstract). Embo Workshop "Towards new vaccines against virus infections, Kaupunklopisto, Espoo, Finland, June 20-23, 1983.
- 53.- De Wilde M, Cabezon T, Harford N, Simoen E. Hepatitis B vaccine produced in yeast by R-DNA (abstract). Abstracts of papers pro-

sent at the meeting on modern approaches to vaccines, August 31-september 4, 1983.