



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**RESPUESTA A UN ESQUEMA ACORTADO DE APLICACIÓN
INTRADÉRMICA DE VACUNA CONTRA HEPATITIS B EN
PERSONAL DE SALUD.**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA
MEDICA**

Alumna

**Dra. Leticia Pérez de la Cruz.
Residente de pediatría de 4o año**

Tutor

Dr. Fortino Solórzano Santos.

Cotutores.

**Dr. Guillermo Vázquez Rosales.
QBP. Ma. Teresa Álvarez y Muñoz.**

Colaboradora

Dra. Sandra P. Meléndez Blanco.

México D. F., Febrero 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. FORTINO SOLÓRZANO SANTOS
DIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA
CMN SIGLO XXI DEL IMSS
INFECTOLOGO PEDIATRA.

DR. GUILLERMO VAZQUEZ ROSALES.
INFECTOLOGO PEDIATRA
INVESTIGADOR ASOCIADO "C"
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA. HOSPITAL DE PEDIATRIA
CMN SIGLO XXI DEL IMSS

MARÍA TERESA ALVARÉZ Y MUÑOZ
JEFE DEL LABORATORIO DE VIROLOGIA
HOSPITAL DE PEDIATRIA CMNSXXI DEL IMSS.

INDICE.

ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
OBJETIVOS	11
HIPÓTESIS	12
TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	12
MATERIAL Y METODOS	13
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN	14
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	16
CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXO 1	30
ANEXO 2	31
ANEXO 3	32
ANEXO 4	34

RESPUESTA A UN ESQUEMA ACORTADO DE APLICACIÓN INTRADÉRMICA DE VACUNA CONTRA HEPATITIS B EN PERSONAL DE SALUD.

Introducción.

La infección con el VHB es un problema substancial de salud pública, se ha establecido como causa de hepatitis aguda y crónica, cirrosis y cáncer hepatocelular. Su transmisión es por exposición parenteral o en mucosas a líquidos corporales contaminados. En los trabajadores de la salud, el riesgo de adquirir la infección durante el desempeño profesional es cinco a diez veces mayor que en población general. El uso de microdosis de vacuna de hepatitis B por vía intradérmica ha mostrado ser eficiente en adultos sanos y niños.

Tipo de estudio: prospectivo , estudio antes y después de la maniobra.

Objetivo.

Establecer el porcentaje de seroprotección y seroconversión expresado por la producción de anti-HBs en personal de salud, sometido a la aplicación de un esquema acortado con microdosis de vacuna contra hepatitis B por vía intradérmica.

Hipótesis.

Con un esquema acortado de vacunación intradérmica contra Hepatitis B se alcanzará un porcentaje de seroconversión expresado por la producción de anti-HBs mayor al 90% en personal de salud del Hospital de pediatría de CMNSXXI.

Material y métodos.

Se realizó en población adulta sana de trabajadores de la salud que laboran en el hospital de pediatría de CMNSXXI, mayores de 18 años y menores de 40 años, sin inmunización contra VHB. A los que aceptaron se les solicitó firmar carta de consentimiento informado.

Se tomó una muestra sérica de 5 ml al ingreso y se aplicaron tres dosis de vacuna intradérmica 5 mcg (0.25ml) al momento 0, y a las 2 y 4 semanas. Se tomaron 2 muestras séricas a las 2 y 8 semanas posterior al inicio. Se cuantificaron los anti-HBs por el método de ELISA. El tamaño muestral fue de 36 pacientes. Se utilizó estadística descriptiva usando mediana para los niveles de anticuerpos a los diferentes tiempos de evaluación y comparándose por la prueba de Wilcoxon. Se establecieron porcentajes de individuos con seroprotección y se compararon con prueba de Chi cuadrada.

Resultados.

Se estudiaron 41 individuos, 61% de ellos del género femenino, con una edad promedio de 33 años. Inicialmente todos fueron negativos para Anti-HBs, después de la primera dosis 28% de los analizados mostró seroprotección, con una mediana de 312 mUI/ml entre estos últimos. Al final del esquema corto de inmunización, el 93% de los participantes seroconvirtieron, 78% con niveles de seroprotección (>10 mUI/ml), con una mediana de 167 mUI/ml. Los efectos secundarios mas frecuentes fueron los locales.

Conclusiones.

- a) La aplicación de un esquema de microdosis de vacuna contra VHB por vía intradérmica en trabajadores de la salud, es efectiva en la producción de anti-HBs en el 90% de los individuos inmunizados.
- b) Los niveles de seroprotección se alcanzaron en el 78% de los individuos, con una mediana de anti-HBs por encima de las 100 mUI/ml.
- c) La aplicación de un esquema acertado con microdosis aplicadas intradérmicamente es efectivo para inducir una inmunidad rápida y proteger en casos de profilaxis postexposición.

ANTECEDENTES.

La infección con el virus de hepatitis B (VHB) es un problema substancial de salud pública, se ha establecido como causa de hepatitis aguda o crónica, cirrosis y cáncer hepatocelular primario. Cada año mueren de 250 000 a 600 000 personas en el mundo debido a enfermedades asociadas al VHB.¹⁻³

El virus se transmite por exposición parenteral o exposición de las mucosas a líquidos corporales provenientes de individuos positivos al antígeno de superficie (HBsAg). Las concentraciones virales más altas se encuentran en la sangre y líquidos serosos; se pueden encontrar concentraciones menores en otros líquidos como saliva y semen. La inoculación percutánea directa con agujas durante el uso de drogas por inyección es un modo importante de transmisión, lo mismo que al lesionarse con agujas u otros instrumentos punzo-cortantes al ser manejados por personal médico.^{1,2}

La contaminación de la superficie de mucosas con suero o plasma infeccioso puede ocurrir en los accidentes de pipeteo oral, salpicaduras accidental u otro contacto directo con las mucosas de ojos y boca. Otro modo de transmisión a través de mucosas es la vía sexual.^{2,4,5}

Posterior a la exposición al virus existe un período de incubación que varía de 40 a 120 días. El HBsAg se puede identificar 30-60 días después de la exposición al VHB y persiste durante periodos variables. Durante la replicación del VHB el HBsAg está presente en diferentes fluidos corporales y la persona puede transmitirlo, inclusive fuera del organismo humano, se ha encontrado que el antígeno de superficie puede permanecer por una semana en el medio ambiente en superficies secas contaminadas con estos líquidos.^{2,5}

En trabajadores de la salud, el riesgo de adquirir la infección durante el desempeño profesional es cinco a diez veces mayor que en la población general^{5,6}. Mediante la determinación de marcadores serológicos para VHB, en países como México, Alemania y Estados Unidos de Norteamérica se ha demostrado positividad al HBsAg entre 1% a 45% y de anticuerpos contra el HBsAg (anti-HBs) de 15% a 20% en trabajadores que proporcionan atención médica a la población adulta. Por otra parte, en un estudio efectuado en México en un hospital pediátrico se encontró una prevalencia de anti-HBc de 5.4%, sin detectar ningún caso de seropositividad para HBsAg.^{5,7}

En México, en donadores voluntarios la prevalencia de HBsAg es de 0.34% y en la población general de un 0.29% de HBsAg con Anti-HBs de 6.38%. Estas cifras

contrastan con lo reportado en estudios realizados en personal de Hospitales Generales en donde se ha identificado entre 1 hasta 2.7% de portadores de HBsAg y entre un 4.6 a 16.8% de Anti-HBs, lo que demuestra la alta posibilidad de adquirir la infección durante el desempeño laboral dentro de un hospital. Se ha reportado que entre mayor sea el número de años laborando en un hospital, se incrementa el riesgo de adquirir hepatitis B.⁵

En la actualidad existe tratamiento para las fases crónicas de la infección por VHB, sin embargo no son eficientes en la mayoría de los casos y son de alto costo. Por lo tanto la prevención de la infección es la medida con menor costo y mayor beneficio.²

Dentro de las estrategias de prevención de la hepatitis B se encuentra la aplicación de inmunización específica de adultos y niños con riesgo de infección, y en nuestro país además existe una campaña de vacunación masiva en lactantes.^{2,4}

La vacuna recombinante contra la hepatitis B se aprobó en julio de 1986 en Estados Unidos de Norteamérica y fue la primera vacuna autorizada, producida por tecnología de DNA recombinante.⁴

La vacuna recombinante se produce por la inserción, en levaduras de *Saccharomyces cerevisiae*, de un plásmido que contiene el gen para el HBsAg. A través del cultivo de las levaduras es posible la multiplicación de la molécula del HBsAg el cual posteriormente se extrae y purifica. La vacuna recombinante contiene más de 95% de proteína derivadas del HBsAg (5 a 40 mcg/mL); las proteínas derivadas de la levadura pueden constituir 5% del producto final, pero no hay cantidades detectables de DNA de levadura en la vacuna. El uso de la vacuna recombinante no induce enfermedad, ya que no se produce DNA viral potencialmente infeccioso ni partículas virales completas en el sistema recombinante. El HBsAg de la vacuna se adsorbe en hidróxido de aluminio.⁴

El esquema habitual es de 3 dosis intramusculares en tiempos 0, 30 y 180 días, la dosis de adulto es de 20 microgramos y en el niño de 10 microgramos.² El esquema normal para adultos es de dos dosis separadas por un mínimo de cuatro semanas, y una tercera cuatro a seis meses de la segunda. Actualmente, si se necesita un esquema acelerado, el intervalo mínimo entre las primeras dos dosis es de cuatro semanas, y el lapso mínimo entre la segunda y tercera dosis es de ocho semanas.²

Se considera que el límite de seroprotección se produce al detectar títulos séricos de anti-HBs mayores a 10 mUI/ml.⁷

El esquema habitual después de 3 dosis intramusculares genera seroconversión (1-10 mUI/ml) en un 90-99% en individuos inmunocompetentes. Se ha encontrado que un 6.9% de los adultos que reciben esquema habitual quedan inmunizados con títulos de seroprotección con la primera dosis, 81% con la segunda dosis y 93.7% con la tercera dosis por vía intramuscular.⁷

La respuesta de anticuerpos es menor en pacientes con diabetes mellitus (70-80%), insuficiencia renal (60-70%) y enfermedad hepática crónica (60-70%), así como en pacientes inmunocomprometidos o con infección por VIH (50 a 70%). La inmunización en gente obesa, fumadores, de edad avanzada y con alcoholismo, también produce menores niveles de anticuerpo.^{8,9}

Se ha demostrado que trabajadores de la salud quienes contaban con factores de riesgo para una mala respuesta a la vacunación, como obesidad, edad avanzada, tabaquismo y ciertos haplotipos de HLA entre ellos HLA-DR3 y HLA-DR7, no respondieron a un esquema habitual de vacunación, sin embargo a la aplicación de 4 dosis de vacuna intradérmica logró inducir en más del 90% la presencia de anticuerpos protectores.¹⁰

Diversos estudios han mostrado en adultos y niños sanos que la aplicación intradérmica de algunas vacunas es muy eficiente en la inducción de una respuesta inmune, con producción de altos títulos de anticuerpos.^{8,10-12} El uso de microdosis de vacuna de hepatitis B por vía intradérmica ha mostrado ser eficiente no solo en adultos sanos sino también en pacientes pediátricos con alteraciones en su respuesta inmune, como los insuficientes renales.^{10,11,13,15} En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI (HPCMN SXXI), en un ensayo de microdosis por vía intradérmica en pacientes con IRC no dializados, estos alcanzaron niveles de seroprotección a anti-HBs en forma más temprana que los vacunados con el esquema normal. Además los títulos de anti-HBs fueron mayores en forma significativa durante los primeros 6 meses de seguimiento comparados a los obtenidos en el grupo control durante el mismo tiempo.^{11,14-17}

Dentro de los efectos secundarios reportados en la literatura con la aplicación de la vacuna por vía intramuscular, en un 10%, han presentado fiebre, mialgias, exantema, y con aplicación intradérmica: dolor local, eritema, maculas hipo o hipercrómicas o induración.^{13,14,17,18}

Hay evidencia de estudios realizados en niños donde los niveles de anti-HBs en los primeros 18 meses después de la 3ª dosis disminuyen de manera gradual posterior a la aplicación de dosis intradérmica de la vacuna. Sin embargo en otros reportes se ha encontrado un 82-87% de los individuos, con títulos de anti-HBs >10mIU/ml 5-8 años después de la vacunación con microdosis (2mcg) de vacuna contra hepatitis B por vía intradérmica. También se ha determinado que se requiere de aplicar una dosis de refuerzo por vía intramuscular para lograr títulos de anticuerpos por mayor tiempo.^{9,19,20,21}

En adultos sanos se ha encontrado una buena respuesta ante la aplicación de microdosis (2mcg) de vacuna contra hepatitis B por vía intradérmica por tres dosis, un estudio fue realizado en dentistas con un intervalo de aplicación entre la primera y segunda dosis de 1 mes y la tercera dosis de 6 meses, encontrando en 81% de la población anti-HBs, de estos 65.5% con buena respuesta y 34.5% con pobre respuesta, con una mediana de anticuerpos de 42 mIU/ml. Aquellos que presentaron una pobre respuesta se les administró una cuarta dosis²¹. Se dio seguimiento a algunos de los participantes 8 años después demostrando la presencia de anti-HBs con seroprotección en 82% de los dentistas²².

Se conoce que las células de Langerhans de la piel participan en la actividad inmune y precipitan los antígenos de las células T, con base en esto, se ha mostrado que con pequeñas porciones de una dosis estándar, hasta una séptima parte de ésta, por vía intradérmica, es suficiente para inducir una respuesta inmune protectora en comparación con dosis estándar con lo que se logra, inclusive, disminuir costos.^{15,18,23}

Si se consideran las experiencias previas, es factible que al utilizar una dosis baja de vacuna contra VHB por vía intradérmica con intervalos de aplicación de 2 semanas entre cada dosis por 3 dosis (0,14 y 28 días) se podría inducir una rápida y adecuada respuesta seroprotectora.

JUSTIFICACION

Los trabajadores de la salud, son sujetos de alto riesgo para enfermedades transmitidas a través de sangre y derivados, al estar expuestos a objetos punzo cortantes contaminados, algunos de ellos, con sangre de pacientes portadores crónicos de hepatitis B.

Con el esquema habitual de vacunación, existe el riesgo de que el personal expuesto no desarrolle niveles de anticuerpos protectores de manera rápida con la segunda dosis de vacunación y que en el lapso que transcurre entre la 2ª y 3ª dosis se cumpla el período de incubación (40-120 días) lo que pondría en riesgo al expuesto a desarrollar la infección o enfermedad.

Se han propuesto diferentes esquemas de vacunación en población abierta para prevenir la infección por este virus y se han utilizado usualmente para trabajadores de la salud. Sin embargo un sujeto expuesto en forma súbita y de manera conocida al VHB requeriría una maniobra de inmunización que garantice una rápida respuesta con elevación de anticuerpos por encima del nivel protector.

Considerando que la administración intradérmica de la vacuna en sujetos adultos es inmunogénica y que utilizando la misma vía aún en sujetos inmunocomprometidos se logran niveles superiores en los primeros meses posvacunación que los alcanzados por la aplicación de una dosis intramuscular mayor, es necesario evaluar esquemas acortados que garanticen una adecuada seroprotección.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el porcentaje de seroconversión expresado por la producción anti-HBs con un esquema acortado de aplicación intradérmica de vacuna de HB en personal de salud?

¿Cuál es el porcentaje en personal de salud con niveles de seroprotección de anti-HBs, a las 8 semanas de recibir un esquema acortado, empleando dosis bajas por vía intradérmica de la vacuna contra hepatitis B?

OBJETIVOS

Establecer el porcentaje de seroconversión expresado por la producción de anti-HBs en personal de salud, sometidos a la aplicación de un esquema acordado con dosis baja de vacuna contra hepatitis B por vía intradérmica.

Cuantificar el porcentaje del personal de salud que alcance niveles de seroprotección de anti-HBs ($>10\text{mUI/ml}$), a quienes se les aplique vía intradérmica dosis baja de vacuna contra hepatitis B en un esquema acordado

HIPÓTESIS Y TIPO DE ESTUDIO

Con un esquema acordado de dosis bajas y por vía intradérmica de vacuna contra hepatitis B se alcanzará un porcentaje de seroconversión a anti-HBs mayor al 90% en personal de salud del Hospital de pediatría de CMNSXXI.

Se alcanzará en el 80% del personal de salud, niveles de seroprotección mayores a 10 mUI/mL de anti-HBs, a las 8 semanas post-vacunación con la aplicación de dosis bajas de vacuna contra la hepatitis B por vía intradérmica en un esquema acordado (0,14 y 28 días),

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Prospectivo.

Estudio antes y después de la aplicación de la maniobra.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Lugar de realización de estudio.

El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría CMNSXXI, el cual es un hospital de tercer nivel en donde labora personal de salud quien se encuentra en contacto con sangre y líquidos corporales potencialmente infectantes.

El análisis de las muestras se realizó en el laboratorio de Virología del Hospital de Pediatría CMNSXXI

Población de estudio:

Se seleccionó población adulta sana del personal de la salud (médicos de base, residentes, enfermeras, químicos, personal de laboratorio, técnicos, servicios básicos, empleados, estudiantes), que laboran en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI.

Descripción general del estudio

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Infectología del Hospital de Pediatría de CMN XXI en colaboración con el Laboratorio de Virología.

Se ingreso a personal de la salud mayor de 18 años de edad, sano, que labora en el hospital y que no recordaba haber recibido inmunización contra VHB. A los trabajadores se les explicó el motivo y objetivos del estudio y a los que aceptaron participar se les solicitó firma de carta de consentimiento informado (Anexo 1). Se llenó la hoja de captura de datos (Anexo 2) y se tomó una muestra sanguínea de 5 ml al momento del ingreso aplicándose la primera dosis de vacuna contra Hepatitis B recombinante (Heberbiovac) de 5 mcg (0.25 ml) por vía intradérmica en región deltoidea (Anexo 3). La muestra basal fue procesada con técnica de ELISA (Anexo 4), para análisis cuantitativo de anti-HBs (AUSAB, Abott Labs, Chicago Ills). Aquellos sujetos positivos en esta muestra fueron excluidos del proyecto.

Durante la primera semana de la aplicación se interrogó sobre efectos secundarios. A los catorce días se tomó la segunda muestra de sangre para evaluar la respuesta a la primera dosis de vacuna y se aplicó la segunda dosis. Se administró la tercera dosis intradérmica a los 28 días de la primera y cuatro semanas después de esta se tomó una tercera muestra de suero. Las muestras sanguíneas fueron centrifugadas a 8000 rpm durante 10 minutos y los sueros obtenidos permanecieron a -20°C hasta su análisis. Los resultados fueron notificados a los pacientes y en aquellos que no alcanzaron una adecuada respuesta (<10 mUI/ml), se indicó a aplicar una cuarta dosis intramuscular.

En todas las muestras se realizó el análisis cuantitativo de anti-HBs referido anteriormente, que incluyó una curva de cuantificación estándar.

Tamaño muestral y análisis estadístico.

El tamaño muestral fue establecido tomando en cuenta una respuesta a la vacuna del 36% al primer mes por la vía intradérmica⁸, comparada con solo 6% utilizando el esquema normal de vacunación.⁷ Se utilizó una alfa de 0.05 y error beta de 0.20, lo cual dio un tamaño muestral de 30 pacientes, determinándose incluir 5 sujetos más para recuperar pérdidas. El total de sujetos a estudiar fue de 36.

Se utilizó estadística descriptiva para variables demográficas del grupo, utilizándose la mediana y rangos de las muestras para la descripción de los niveles de anticuerpos alcanzados a los diferentes tiempos de evaluación y comparándose mediante la prueba de Wilcoxon a las 2 y 8 semanas dada su distribución no normal. Los porcentajes de individuos con seroprotección en los diferentes tiempos de evaluación se compararon mediante prueba de Chi cuadrada, considerándose una diferencia significativa con $p < 0.05$.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.

Criterios de inclusión.

1. Personal sano mayor de 18 años
2. Cualquier género.
3. Sin antecedente de infección por VHB.
4. Sin recuerdo de inmunización para VHB.

Criterios de no inclusión.

1. Reciban inmunosupresores o esteroides sistémicos.
2. Portadores de inmunodeficiencias primarias o secundarias.
3. Personal de salud con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica.

Criterios de eliminación.

1. Rechazo por parte del trabajador de salud para continuar con el esquema de aplicación.
2. Incumplimiento del esquema.
3. Individuos en quienes el resultado basal fue positivo para anti-HBs.
4. Efectos secundarios moderados o graves a la administración de la primera o segunda dosis de la vacuna.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variables

Variable	Nombre	Tipo	Definición operacional
-----------------	---------------	-------------	-----------------------------------

Independiente	Inmunización	Cualitativa	Aplicación por vía intradérmica de 3 dosis con vacuna recombinante contra hepatitis B (0, 14 y 28 días)
Dependiente	Porcentaje de Seroconversión .	Cuantitativa	Porcentaje de sujetos con Anti-HBsAg > 1 y < de 10 mUI/ml.
Dependiente	Porcentaje de Seroprotección	Cuantitativa	Porcentaje de sujetos con Anti-HBsAg >10mUI/ml

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El proyecto fue presentado y aprobado por el Comité de Investigación y de Ética del Hospital de Pediatría.

Por ser un estudio con riesgo mayor al mínimo se realizó una carta de consentimiento informado (Anexo 1) y después de dar información detallada sobre el estudio se pidió firma de la misma.

El estudio cumplió con los requisitos de la Ley general de salud y la declaración de Helsinki.

FINANCIAMIENTO

El proyecto fue financiado por el Fondo de Fomento a la Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social

RESULTADOS.

Durante el período del mes de marzo a agosto de 2004, se identificaron 66 trabajadores de la salud en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI (médicos, residentes, enfermeras, pasantes de enfermería, químicos, estudiantes y personal que labora en el hospital) que llenaron los criterios de inclusión.

Se realizó la recopilación de datos generales del personal: nombre, edad, género, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), antecedentes de padecimientos, tabaquismo y alcoholismo, informando los 66 individuos, que no habían recibido ninguna dosis de vacuna contra Hepatitis B, aceptando participar en el presente estudio a través de una carta de consentimiento informado. Inicialmente ingresaron al estudio un total de 41 mujeres (62.2%) y 25 hombres (37.8%). Se excluyeron a 25 de los 66 participantes, por la presencia de anticuerpos basales, encontrando en 5 de ellos títulos de anticuerpos menores a 10 mUI/ml, y 20 con títulos mayores a 10 mUI/ml. A estos 25 pacientes se les realizó determinación de anticuerpos contra el antígeno central de VHB (anti-HBc), resultando 24 negativos, lo que manifestó probablemente vacunación previa. Uno de ellos fue positivo y se consideró una infección previa por VHB.

Cuarenta y un participantes tuvieron al inicio del estudio concentraciones de Anti-HBs de 0 mUI/ml. De estos, 25 fueron mujeres (61%) y 16 hombres (39%), siendo el promedio de edad de 33.6 años con un rango de 21 a 59 años. Entre la ocupación de los participantes se contó con 3 (7%) médicos, 2 (5%) residentes, 3 (7%) enfermeras, 17 (42%) estudiantes de medicina, 7 (17%) empleados de diversos servicios, 2 (5%) veterinarios, 2 (5%) pasantes de enfermería, 2 (5%) secretarias, 2 (5%) investigadores y 1 (2%) químico.

Se realizó la medición de peso y talla, y se obtuvo el IMC con un promedio entre la población de 25.99 (18.34-33.5), presentando 17 (41%) peso normal, 21 (51%) sobrepeso y 3 (8%) obesidad.

Respuesta serológica a la primera dosis.

La respuesta serológica a la primera dosis de vacuna contra Hepatitis B fue posible analizarla en 32 de los 41 participantes, con la toma de una muestra sanguínea a los 14 días de haberse aplicado. En 10 (31%) hubo respuesta a la vacuna, alcanzando niveles de seroconversión en 1/32 (3%) y seroprotección en 9/32 (28%). De éstos últimos 2 (6%) con

niveles de anticuerpos mayores a 10 mUI/ml y 7 (22%) con más de 100 mUI/ml. La mediana en los 10/32 individuos con respuesta fue de 312 mUI/ml (4-1000 mUI/ml). En 22 (69%) de los sujetos no se obtuvo respuesta con la primera dosis (Tabla 1).

En relación al género, la respuesta se alcanzó en 6 mujeres y 4 hombres. El promedio de edad de los individuos que no tuvieron al menos seroconversión fue de 34 años y el promedio de edad en quienes alcanzaron seroprotección con anticuerpos mayores de 10 mUI/ml fue de 41 años y mayor de 100 mUI/ml de 36 años.

Respuesta serológica al final del esquema.

La respuesta al esquema rápido de vacunación contra Hepatitis B, se realizó con la toma de la tercera muestra sérica a las 4 semanas posterior a la aplicación de la tercera microdosis, realizando el mismo procedimiento ya comentado para su análisis.

En 38 (93%) de los 41 pacientes se obtuvieron niveles de anticuerpos mayores de 1 mUI/ml, de éstos, 6 (15%) con niveles de seroconversión, 13 (32%) con títulos mayores de 10 mUI/ml y menores de 100 mUI/ml y 19 (46%) con títulos mayores a 100 mUI/ml. El total de pacientes con seroprotección (78%) al final del esquema rápido fue diferente significativamente ($p < 0.05$) al obtenido a las dos semanas (28%) .

La mediana del nivel de anti-HBs fue de 110 mUI/ml (0-1000 mUI/ml) en el total de individuos, y la mediana en los 38 individuos con respuesta fue de 167 mUI/ml (1.4-1000 mUI/ml). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones de anti-HBs en la segunda semana y octava semana del inicio de la vacunación ($p < 0.05$). En algunos individuos se registraron niveles de anticuerpos en el límite máximo del ensayo (1000 mUI/ml) pero no se realizaron nuevas determinaciones en diluciones séricas (Tabla 1).

No hubo diferencias en la edad promedio de los individuos de acuerdo a los diferentes niveles de anticuerpos detectables, después de haber aplicado las tres dosis de vacuna. El promedio de edad en quienes únicamente presentaron títulos de seroconversión fue de 34 años, y en quienes se alcanzó más de 10 mUI/ml y menos de 100 mUI/ml fue de 32 años, y quienes presentaron muy buena respuesta con más de 100 mUI/ml el promedio de edad fue

de 32 años. En los 3 participantes que no obtuvieron respuesta posterior a la aplicación de las 3 microdosis el promedio de edad fue de 41 años.

Con respecto al género, 3 mujeres (7%) de los 41 participantes no tuvieron respuesta, 3 hombres (7%) y 3 mujeres (7%) seroconvirtieron y la seroprotección fue alcanzada por 13 hombres (32%) y 19 (47%) mujeres. El porcentaje de mujeres que alcanzaron seroprotección fue de 76% y de los hombres el 82% (Tabla 2). El porcentaje de mujeres con niveles mayores a 100 mUI/ml fue significativamente mayor al porcentaje presentado por el género masculino ($p < 0.05$)

Dentro de los hábitos interrogados el tabaquismo fue positivo en 3 personas quienes registraron anticuerpos mayores de 100mUI/ml y el alcoholismo fue positivo en 4 (10%) de los 41 participantes, 2 (5%) de ellos con niveles de anticuerpos menores de 100 mUI/ml y 2 (5%) con más de 100mUI/ml

Diez y siete (42%) de los 41 participantes tuvieron un IMC normal, 12% de ellos se encontraron sin anticuerpos, 12% con seroconversión y 76 % con seroprotección. Cinco por ciento de los pacientes con sobrepeso no desarrolló anticuerpos, 15% seroconvirtieron, y 80% tuvieron niveles de seroprotección. Con obesidad 1 individuo seroconvirtió y 2 se encontraron con niveles de seroprotección (Tabla 3). No existieron diferencias significativas con respecto al nivel de anti-HBs alcanzado según el IMC.

Efectos secundarios.

Los reacciones locales por la aplicación de la vacuna en los 41 pacientes fueron: sensación de ardor durante la aplicación de la vacuna en 27 (66%), dolor en 5 (12%), prurito en 32 (78%), placa eritematosa en el sitio de aplicación durante las primera semana posterior a la aplicación en 41 (100%) y esa misma placa hiperpigmentada a las 8 semanas la encontramos en todos los participantes.

Como reacciones secundarias sistémicas se reportaron fiebre en 1(2.4%) de los participantes así como eritema y prurito en cara lateral de brazo en 2 (5%) pacientes.

Tabla 1. Número y porcentaje de pacientes por nivel de respuesta a la vacunación contra HBV durante el seguimiento de 8 semanas. Se indica la mediana y rango de anti-HBs en el total de pacientes y la obtenida solo en aquellos con respuesta.

Respuesta	Semanas posterior al inicio de vacunación		
	0	2	8
	No (%)	No (%)	No (%)
Total de pacientes	41	41	41
Pacientes analizados	41	32	41
Sin respuesta	41	22 (69)	3 (7)
Seroconversión	0	1 (3)	6 (15)
Seroprotección	0	9 (28)*	32 (78)*
Mediana y rango de anti-HBs en el total de pacientes (mUI/ml)	0	0 (0-1000)**	110 (0-1000)**
Mediana y rango de anti-HBs en los pacientes con respuesta (mUI/ml)	0	312 (4-1000)	167 (1.4-1000)

* Diferencia significativa entre el porcentaje de pacientes con seroprotección a las 2 y 8 semanas por Chi cuadrada ($p < 0.05$).

** Diferencia significativa entre las niveles a las 2 y 8 semanas por Wilcoxon ($p < 0.05$).

Tabla 2. Distribución de los 41 trabajadores de la salud vacunados contra VHB por vía intradérmica, de acuerdo al tipo de respuesta inmune y al género.

	Sexo		
	Masculino	Femenino	Total
Tipo de respuesta inmune	No (%)	No (%)	No (%)
Muy buena (>100 mUI/ml)	6 (38)*	13 (52)*	19 (47)
Buena respuesta (10-100 mUI/ml)	7 (44)	6 (24)	13 (32)
Pobre respuesta (<10 mUI/ml)	3 (18)	3 (12)	6 (14)
Sin respuesta	0	3 (12)	3 (7)

*Chi cuadrada con $p < 0.05$.

Tabla 3. Relación entre el IMC y el nivel de la respuesta serológica a la aplicación de tres microdosis intradérmicas de vacuna contra VHB, en 41 individuos.

IMC	Sin respuesta	< 10 mUI/ml	> 10 mUI/ml	Total
	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
IMC normal 18.5-24.9	2 (12)	2 (12)	13 (76)	17 (100)
Sobrepeso 25-29.9	1 (5)	3 (15)	17 (80)	21 (100)
Obesidad >30	0 (0%)	1 (33)	2 (67)	3 (100)

DISCUSIÓN.

México es considerado un país con prevalencia intermedia para VHB, con menos de 5% de sujetos con antecedente de contacto con el virus. En nuestro estudio solo uno de los 66 (1.5%) sujetos estudiados mostró tener antecedente serológico de infección por VHB, lo que está de acuerdo con otras encuestas efectuadas en la Ciudad de México en población abierta y en el propio Hospital donde se efectuó el presente estudio en trabajadores de la salud ^(5,26).

La aplicación de la vacuna contra el VHB es el método mas eficaz para evitar la infección por este virus, sin embargo la profilaxis post exposición debe garantizar una rápida y eficaz respuesta inmune a su aplicación. En diferentes estudios la aplicación intradérmica de pequeñas dosis vacunales ha mostrado despertar un rápido incremento en la concentración de anticuerpos específicos, sin embargo hasta el momento no se ha recomendado como un método de inmunización rápida post exposición ⁽⁸⁾.

En nuestro estudio alrededor del 30% de los sujetos desarrollaron seroprotección a las 2 semanas posterior a la aplicación de la primera dosis y casi el 80% adquirió dichos niveles al final del periodo rápido de vacunación. Esta última determinación es muy cercana al inicio del periodo de incubación mas corto del VHB por lo que se esperaría una elevada eficiencia en la protección. La mediana de anticuerpos séricos específicos lograda al final del esquema rápido es lo suficientemente elevada para garantizar una inmunidad prolongada en el 80% de los sujetos, sin embargo la aplicación de una cuarta dosis debe considerarse a los 6 meses después de la primera, de manera que favorezca la elevación prolongada de los anticuerpos séricos. Es probable que este refuerzo incremente el porcentaje de seroprotección a mas del 90% ya que solo tres sujetos tuvieron una mala respuesta al estímulo vacunal. Sin embargo se ha descrito en el seguimiento a 8 años de dentistas a quienes se les aplico microdosis de la vacuna, que un 70% de éstos tenían aun niveles sericos de seroprotección⁽²²⁾.

Otros autores han descrito resultados diferentes a los obtenidos en nuestro estudio en el porcentaje de seroprotección, así en trabajadores de la salud que recibieron el esquema habitual por vía intradérmica el porcentaje de seroprotección fue de 6.9%⁽⁷⁾, con la primera dosis a los 30 días de aplicación, versus 28% en nuestro estudio. Al completar el esquema habitual por vía intramuscular se encontró a los 9 meses un porcentaje de seroprotección de

93%⁽⁷⁾. En el estudio presentado, un 78% de los sujetos inmunizados con tres dosis intradérmicas y sin refuerzo presentó seroprotección a las 8 semanas.

Ghabouli y cols. en un estudio de aplicación intradérmico de microdosis de vacuna recombinante, reportaron un porcentaje de seroprotección de 97% en individuos sanos. Sin embargo este estudio siguió un esquema convencional de aplicación (0,1 y 6 meses) y no fue diseñado para valorar una respuesta inmune rápida, de cualquier manera apoya la vía de aplicación seguida en nuestro estudio ⁽²⁴⁾. Según algunos reportes, las células dendríticas del sistema inmune presentes a nivel de la piel juegan probablemente un papel importante en la respuesta rápida, sin embargo, deberá valorarse la aplicación de un refuerzo intramuscular o por la misma vía intradérmica al final del esquema para garantizar una inmunidad por varios años ^(11,25).

En los trabajadores de la salud que sufren accidentes con objetos punzo cortantes contaminados con productos sanguíneos, de los cuales puede o no conocerse el estado infectante, necesitan un esquema de inmunización rápido que despierte inmunidad efectiva. Semejante estrategia es la utilizada en recién nacidos hijos de madres portadoras del HBsAg, en quienes la vacunación se inicia en las primeras 12 horas de vida, sin embargo a diferencia de los neonatos, los trabajadores de la salud tienen factores de riesgo para no desarrollar una respuesta inmune adecuada. En nuestro estudio el género femenino desarrolló un mayor porcentaje de seroprotección que el masculino como se ha descrito anteriormente ⁽⁹⁾, sin embargo la diferencia no fue significativa. Este resultado es similar al reportado en Brasil en 172 dentistas quienes recibieron tres microdosis de 2mcg de vacuna contra hepatitis B por vía intradérmica, no encontrándose diferencias significativas por género ⁽²²⁾. El promedio de edad fue similar que el de nuestro estudio. De la misma manera aunque en un número de pacientes muy escaso los pacientes con obesidad tuvieron una mayor falta de respuesta. A pesar de todo el número de pacientes fue escaso para llegar a una conclusión respecto a estas características de los pacientes.

Aunque no fue el objetivo de este estudio, los costos de la vacuna empleada, evidentemente se reducen al utilizarse dosis bajas del inmunógeno, lo cual puede ser de utilidad en caso de utilizarse en países en desarrollo.

Los resultados de este estudio permiten sugerir este esquema acertado con microdosis como una estrategia para elevar tempranamente el grado de protección de los trabajadores de la salud con exposición accidental al Virus de la Hepatitis B.

CONCLUSIONES

- a) La aplicación de un esquema de microdosis de vacuna contra HBV por vía intradérmica en trabajadores de la salud, fue efectiva en la producción de anti-HBs en el 90% de los individuos inmunizados.
- b) Los niveles de seroprotección se alcanzaron en el 78% de los individuos, con una mediana de anti-HBs por encima de las 100 mUI/ml.
- c) La aplicación de un esquema acortado con microdosis de vacuna recombinante contra VHB aplicadas intradérmicamente, es efectivo para inducir una inmunidad rápida y proteger en casos de profilaxis postexposición.
- d) En futuros estudios será posible evaluar la respuesta con un esquema de microdosis de vacuna intradérmica contra Hepatitis B en esquemas incompletos de la vía habitual.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Lemon S, Thomas D. Drug therapy : Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336:196-204.
2. CDC. Prevention and control of infections with hepatitis virus in Correctional Settings. *MMWR* 2003 ;52(RR-1) :1-34.
3. CDC. Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination 2003;152:868-870.
4. Atkison W, Humiston S. Epidemiología y prevención de enfermedades prevenibles por vacunación. 6ª ed. México D.F: Editoreal Intersistemas, 2000: 213-236.
5. Flores JC, Álvarez MT, Bustamante ME, Vázquez GR, Reyes H. Prevalencia de marcadores serológicos para el virus de la hepatitis B en personal de un hospital pediátrico. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1994; 51:99-104.
6. Roome AJ, Walsh S, Matthew C, Hadler J. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA* 1993; 270:2931-2934.
7. Navarrete NS, Alvarez MT, Bustamante C, Vallejo AJ, Muñoz O, Santos JP. Protección contra hepatitis B en trabajadores de la salud con vacuna de DNA recombinante. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1992; 49:739-742.
8. 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.
9. Margolis HS, Presson AC. Host factors relate to poor immunogenicity of hepatitis B vaccine in adultos: another to immunize early. *JAMA* 1993; 270:2971-2972.
10. Leonardi S, Barone P, Musumeci S. Intradermal Hepatitis B vaccination: five-year follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:716-717.
11. Vázquez G, Mendoza L, Alvarez T, Aguilar A, Morales A, Rodríguez F, Solórzano F, García E, Muñoz O. Comparison of response to the recombinant vaccine against hepatitis B virus in dialyzed and non dialyzed children with CRF using different doses and routes of administration. *Advances in Peritoneal Dialysis* 1997; 13:291-296.

12. Miller K, Gibbs R, Mulligan M, Nutman T, Francis D. Intradermal hepatitis B virus vaccine: immunogenicity and side-effects in adults. *Lancet* 1983; 24:1454-1456.
13. Zuckerman A. Appraisal of intradermal immunization against hepatitis B. *Lancet* 1987; 21:435-436.
14. Halsey NA, Reppert EJ, Margolis HS, Francis DP, Fields HA. Intradermal hepatitis B vaccination in an abbreviated schedule. *Vaccine* 1986; 4:228-32.
15. Henderson EA, Louie TJ, Ramotar K, Ledgerwood D, Hope KM, Kennedy A. Comparison of higher-dose intradermal hepatitis B vaccination to standard intramuscular vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 ;21:264-9.
16. McMaster KR 3rd, Roper JK, Carter JB. Intradermal hepatitis B vaccination in a 300-bed primary care hospital: experience with a recombinant vaccine in a four-dose schedule. *Am J Infect Control* 1993; 21:283-8.
17. Yamashiki M, Kosaka Y, Nishimura A. An effective intradermal hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1997; 15:1618-23.
18. Kyi KP, Oo KM, Htun MM, Tun WM, Aye KK, Oo SS, Lwin KO, Nyunt S. Clinical trial of the intradermal administration of hepatitis B vaccine produced at the Department of Medical Research, Myanmar. *Vaccine* 2002; 22:1649-52.
19. 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.
20. Wistrom J, Settergren B, Gustafsson A, Juto P, Norrby RS. Intradermal vs intramuscular hepatitis B vaccinations. *JAMA* 1990; 264:181-182.
21. Da S Baldy J, Elisbao M, Anzai E, Pontello R, Reiche E, Matsuo T, et al. Intradermal vaccination of adults with three low doses (2mcg) of Recombinant Hepatitis B Vaccine. I. Serconversion rate and adverse effects. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003;98:1101-1107.
22. Elisbao M, Da S Baldy, Bonametti A, Reiche E, Morimoto H, Pontello R, et al. Intradermal vaccination of adults with three low doses (2mcg) of recombinant Hepatitis B vaccine. II. Persistence of immunity and induction of immunologic memory. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003;98:1109-1113.

23. Osorio J, Zuleger C, Burger M, Chu Q, Payne L, Chen D. Immune response to hepatitis B superficie antigen following epidermal powder immunization. *Immunology and Cell Biology* 2003; 81:52-58.
24. Ghabouli MJ, Sbouri AH, Shoeibi N, Bajestan SN, Baradaran H. High seroprotection rate induced by intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine in young healthy adults: comparison with standard intramuscular vaccination. *Eur J Epidemiol* 2004;19:871-5.
25. Chau KF, Cheng YL, Tsang DN, Choi KS, Wong KM, Chak WL, Chan YH, Li CS. Efficacy and side effects of intradermal hepatitis B vaccination in CAPD patients: comparison with the intramuscular vaccination. *Am J Kidney Dis* 2004;43:910-7.
26. Alvarez Muñoz MT, Vázquez Rosales JG, Torres Lopez J, Arredondo García JL, Bustamante Calvillo M, De Rey Pineda G, Garduño Espinoza J, Muñoz Hernández O. Infection of pregnant women with Hepatitis B and C viruses and risks for vertical transmission. *Archives of Medical Research* 1997;28:415-19

Anexo 1



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

México D.F a -----de -----2004

A través de este conducto me permito informar que he aceptado participar en el estudio titulado “RESPUESTA A UN ESQUEMA ACORTADO DE APLICACIÓN INTRADÉRMICA DE VACUNA CONTRA HEPATITIS B EN PERSONAL DE SALUD” Estoy enterado que el propósito principal es la protección a personal de la salud contra hepatitis B, de forma rápida utilizando dosis bajas por vía intradérmica con la vacuna de hepatitis B.

El estudio fue revisado y autorizado por el comité de investigación y enseñanza registrado 2004/3603/005.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en :

- 1- Seré vacunado contra hepatitis B por vía intradérmica (entre la piel) con un esquema de tres dosis de 0.25 ml (0,14 y 28 días) y un refuerzo a los 6 meses intramuscular.
- 2- Se me tomará 3 muestras de sangre para determinar el nivel de protección (anticuerpos) contra hepatitis B

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

Riesgos:

1. Efectos secundarios por aplicación de vacuna: dolor, cambios de coloración en la piel e induración en el sitio de aplicación.

Potenciales beneficios:

1. Alcanzar niveles de protección contra hepatitis B por esquema de vacunación intradérmica y en caso de no alcanzarse con esta vía, se aplicará el esquema habitual (intramuscular).
2. Alcanzar la protección ante un accidente de trabajo disminuyendo el riesgo de infección por hepatitis B

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi prevención, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plante acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con su tratamiento .

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, en que lo considere conveniente, sin que ello afecte mi estado laboral o atención medica en el IMSS

El investigador principal me ha garantizado seguridad que no identificara mis datos en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia.

Los nombres de los investigadores son el Dr. Fortino Solórzano Santos y la Dra. Leticia Pérez de la Cruz.

Teléfono a el cual se puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas y preguntas relacionadas con el estudio es el 56276900, extensión 22462 y 22463.

Nombre y firma.

Testigo 1) ----- Testigo 2)-----

Nombre, firma y relación con el participante.

Anexo 2

HOJA DE COLECCIÓN DE DATOS.

CLAVE -----

Nombre : ----- Edad-----

Dirección: -----

Telefono-----Ocupación : -----

----- Servicio : -----

Peso: -----Talla -----IMC -----

Padecimientos: -----

Tabaquismo: -----Alcoholismo -----

Vacuna contra hepatitis B por vía intradérmica.

	Fecha	Dosis
Dosis 0 días.		
Dosis 14 días		
Dosis a los 28 días		
Refuerzo a los 6 meses.		

Lectura de anticuerpos

Número de muestra	Fecha (toma)	Título de anticuerpos
1ª muestra		
2ª muestra		
3ª muestra		

Efectos secundarios

Dolor	Prurito	Sensación de ardor a la aplicación	Placa eritematosa (1 semana)	Placa hipercrómica (8 semanas)	Fiebre
-------	---------	------------------------------------	------------------------------	--------------------------------	--------

Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
											No

OBSERVACIONES -----

Abandono del estudio: Si () No ()

Fecha ----- No de dosis aplicadas: -----

Motivo :-----

Anexo 3

VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE. (Herberbiovac HB)

Realizada en La Habana Cuba.

Composición.

1 tubo contiene 20 mcg/1.0ml contiene :

Componentes	Composición
Proteína antigénica de superficie (>95% de pureza)	20 mcg
Hidroxido de aluminio (Al)	0.5 mg
Tiomersal	0.05mg
Cloruro de Sodio	8.0 mg
Fosfato de sodio dibásico anhidro	1.12mg
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	1.10mg
Agua inyectable	1.0 ml

Descripción.

La vacuna antihepatitis B recombinante contiene una preparación de la proteína antigénica de superficie del virus de la hepatitis B. Esta proteína es obtenida mediante procedimientos de recombinación del ADN a partir del

cultivo de una levadura, transformada por la inserción en su genoma del gen que codifica para el antígeno de superficie viral.

El producto de la expresión de este gen es extraído y purificado por una combinación de métodos físicos-químicos y bioquímicos. El antígeno de superficie, purificado y obtenido como un agregado en forma de partículas de unos 22 nm, es adsorbido finalmente en un gel de hidroxido de aluminio (0.5mg Al/dosis de 20mcg), añadiéndose tiomersal (0.05mg/dosis de 20mcg) como preservativo.

El producto final se muestra como un material que se asienta en el fondo del frasco, dando lugar a dos fases: un líquido sobrenadante claro, esencialmente libre de proteínas, constituido por la solución tamponada de fosfato con el preservativo disuelto, más un precipitado en forma del gel grisáceo, compuesto por el hidróxido de aluminio con más del 98% del antígeno adsorbido.

Condiciones de almacenamiento.

Fue almacenada a 4°C de temperatura y puede permanecer a esta temperatura hasta por 48 meses conservando su capacidad de inmunogenicidad. A 37°C hasta 1 mes y 45°C por unas semana mantiene potencia y calidad.

Anexo 4

Descripción de la técnica y lectura de anti-HbsAg .

AUSAB

Contamos con equipo para la lectura de títulos de anticuerpos y reactivo Imx AUSAB la finalidad es el enzimoimmunoanálisis de micropartículas (MEIA) para la determinación cuantitativa de los anticuerpos frente al antígeno de superficie de Hepatitis B (anti-HbsAg), diseñado para la medición de los anti-HbsAg tras infección por el virus de hepatitis B o tras la vacunación frente al virus de la Hepatitis B.

Se centrifugo las muestras a una FCR de 8000 durante 10 minutos, se obtuvo el plasma el cual fue almacenado a 4°C previo a su análisis. Se utilizó un volumen de para el análisis de 150 mcl.

Descripción del procedimiento :

1. se colocaron las celdillas de reacción en el carrusel MEIA y se bloqueo.
2. Se preparo el equipo con un calibrador de ensayo, 4 gotas de cada calibrador, por duplicado, comenzando pro el calibrador A hasta el calibrador F (posiciones 1 a 12 del carrusel). En seguida se dispersan 4 gotas de los controles positivo y negativo en los pocillos de muestras designados.
3. Se disperso 150mcl de cada muestra de paciente en el pocillo de muestra designado.
4. se utilizó 500 ml de tampón de dilución MEIA en el frasco de tampon

Principio biológico del procedimiento:

Se basa en la tecnología de enzimoimmunoanálisis de microparticlas, los reactivos y la muestra se dispersan en la celdilla de reacción en el orden siguiente :

- El conjunto sonda/electrodo dispersa las microparticlas recubiertas del antígeno de superficie del virus de hepatitis B recombinante (rDNA HbsAg) y la muestra de celdilla de reacción.
- El anti. HbsAg presente en la muestra se une a micropartículas formándose un complejo anticuerpo-antígeno.

- Una alícuota de mezcla de reacción se transfiere a la celdilla con matriz, a cuyas fibras de vidrio se unen irreversiblemente las micropartículas.
- El rDNA SAG marcado con biotina se añade a la matriz formándose un complejo antígeno-anticuerpo-antígeno.
- El conjugado de antibiotina: fosfatasa alcalina se dispersa sobre la matriz y se une al complejo antígeno-anticuerpo-antígeno.
- Después de lavado para eliminar los materiales no unidos, se añade el sustrato, 4-metilumbeliferil fosfato, a la matriz y el sistema óptico MEIA mide la tasa de formación del producto fluorescente.

La presencia o ausencia de anticuerpos en la muestra se determina comparando la TASS de formación del producto fluorescente con la tasa del punto de corte, que se calcula a partir de la tasa de calibrador A o la del calibrador A ajustado con el calibrador MODE1. la concentración de anti-HbsAg se determina a partir de la curva estándar de los calibradores mediante un método de cálculo de datos de curva logística de 4 parámetros. Si la tasa de la muestra es igual o superior a la del punto de corte, la muestra se considera reactiva para anti-HbsAg y se señala con una “R” en la columna de notas, de la impresión de resultados. Se imprime los resultados en unidad de mUI/ml.