



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR. DANIEL MENDEZ
HERNANDEZ"

"NIVELES PROTECTORES DE ANTICUERPOS CONTRA
HEPATITIS B DESPUES DE UN ESQUEMA DE VACUNACION EN
TRABAJADORES DE LA SALUD DE UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGIA

PRESENTA:

DR. JOSE ANGEL PEREZ LOPEZ

ASESORES:

DRA. GUADALUPE DE LOS A. GARCIA ELORRIAGA

DR. BULMARO MANJARREZ TELLEZ



MEXICO D.F.

FEBRERO 2010.



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.

Colaboradores:

Dr. Gustavo Barriga Angulo

Dr. Jorge Alejandro Linarte Miranda

QFB. Carlos Arumir Escorza

QBP. María de los Ángeles Peralta Jiménez

QBP. Rocío Ahumada Trejo



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
DELEGACION NORTE DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR. DANIEL MENDEZ HERNANDEZ"
SERVICIO DE INFECTOLOGIA ADULTOS

TESIS

**"NIVELES PROTECTORES DE ANTICUERPOS CONTRA HEPATITIS B DESPUES DE
UN ESQUEMA DE VACUNACION EN TRABAJADORES DE LA SALUD DE UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL"**

Número de Registro: R-2009-3506-3

Autor:

Dr. José Ángel Pérez López

Residente de Infectología.

Asesores:

Dra. Guadalupe de los Ángeles García Elorriaga

Química, Bacterióloga y Parasitóloga. Doctora en ciencias. Investigador asociado B - Unidad de Investigación en inmunología e Infectología; Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Dr. Bulmaro Manjarrez Téllez

Médico Infectólogo. Adscrito del servicio de Infectología adultos - Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Dra. Verónica Gaona Flores

Coordinación de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Infectología – Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Elena Urdez Hernández

Profesora titular del curso de Infectología Adultos
Hospital de Infectología – Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Guadalupe de los Ángeles García Elorriaga

Asesora de tesis
Unidad de Investigación de inmunología e Infectología
Hospital de Infectología – Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Bulmaro Manjarrez Tellez

Asesor de tesis
Hospital de Infectología – Centro Médico Nacional La Raza

AGRADECIMIENTOS

A las personas que siempre han confiado en mí y han sido mi orgullo, mi pilar, ejemplo y fuerza para seguir: mi familia.

Al único ser perfecto en el universo, por la vida y sus circunstancias: Dios.

A quien ha sabido robarme una sonrisa en medio del estrés, encontrar mis minutos de tranquilidad aún en la peor situación y quien es mi ilusión: Rosana.

A aquellos que me han enseñado a ver de diferentes ángulos desde los acontecimientos cotidianos hasta los más difíciles conflictos y con quienes he vivido este proceso de maduración: mis amigos.

A las personas que confiaron en el proyecto hasta hacerlo una pasión: Dra. Guadalupe García y Dr. Bulmaro Manjarrez, mis asesores.

A la ayuda constante y comprensión del personal de laboratorio, archivo y medicina preventiva del Hospital: Invaluables colaboradores.

Por apoyo en la realización de las pruebas especiales por parte de Instrumentos y Equipos "Falcón", especialmente a la QFB. Catalina Morales Vega.

INDICE

| Contenido | Página |
|-------------------------------------|--------|
| I. RESUMEN | 6 |
| II. INTRODUCCION | 7 |
| III. MARCO TEORICO | 8 |
| IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 22 |
| V.- PREGUNTA DE INVESTIGACION | 23 |
| VI.- OBJETIVOS | 23 |
| VII.- MATERIAL Y METODOS | |
| 1.- Diseño metodológico | 24 |
| 2.- Universo de trabajo | 24 |
| 3.- Descripción de variables | 25 |
| 4.- Selección de la muestra | 28 |
| a) Tamaño de la muestra | 28 |
| b) Criterios de selección | 28 |
| 5.- Plan de análisis | 29 |
| 6.- Descripción general del estudio | 29 |
| 7.- Diagrama de actividades | 31 |
| VIII.- RECURSOS Y FACTIBILIDAD | 32 |
| IX.- RESULTADOS | 33 |
| X.- DISCUSION DE RESULTADOS | 40 |
| XI.- CONCLUSIONES | 43 |
| XII.- ANEXOS | |
| 1.- Formato de recolección de datos | 45 |
| 2.- Consentimiento informado | 46 |
| XIII.- BIBLIOGRAFIA | 48 |

I.- RESUMEN

NIVELES PROTECTORES DE ANTICUERPOS CONTRA HEPATITIS B DESPUES DE UN ESQUEMA DE VACUNACION EN TRABAJADORES DE LA SALUD DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Antecedentes

La infección crónica por el virus de Hepatitis B (VHB) tiene distribución mundial, afectando a población joven, trabajadores de la salud y otros grupos de riesgo bien identificados, condicionando insuficiencia hepática y/o hepatocarcinoma. Desde 1982 se cuenta con una vacuna recombinante, con seguridad documentada y eficacia valorada en población joven. En México desde 2001 el esquema de vacunación consta de 2 dosis aplicadas con 1 mes de diferencia con resultados no evaluados hasta el momento.

Objetivo

Determinar la prevalencia de niveles protectores de anticuerpos contra Hepatitis B después de un esquema de vacunación en trabajadores de la salud del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

Material y métodos

Estudio descriptivo, observacional, retrolectivo y transversal que incluyó a trabajadores de la salud que iniciaron y completaron esquema de vacunación contra Hepatitis B entre Enero de 2003 y Diciembre de 2008, se identificó el porcentaje de individuos vacunados que alcanzaron seroprotección (anti-HBs \geq 10 UI/L) y en forma secundaria se analizaron las características de quienes tuvieron hiper-respuesta (anti-HBs \geq 100 UI/L).

Resultados

En el periodo establecido iniciaron esquema de vacunación 155 trabajadores de la salud, 96 de ellos (62%) completaron esquema. El 48% de los individuos recibieron 3 dosis como esquema de vacunación; se obtuvo muestra de 60 individuos, 38 mujeres y 22 hombres, un individuo fue excluido por tener anti-HBc reactivo. La edad de aplicación de la primera dosis de vacuna fue 36.58 ± 9.1 años. La seroprotección se encontró en 43 (72.8%) de los individuos vacunados y se identificó hiper-respuesta en 28 de ellos (65.1%). Hubo diferencia en la tasa de respuesta e hiper-respuesta en relación al antecedente de tabaquismo (50% de los no respondedores tenían antecedente de tabaquismo en comparación con el 23% dentro de quienes mostraron seroprotección [$p=0.01$]), también se encontró diferencia en la tasa de respuesta en relación con el número de dosis aplicadas (60% en individuos que recibieron 2 dosis en comparación al 86% de seroprotección en quienes recibieron 3 dosis [$p=0.02$]).

Conclusiones

La prevalencia de niveles protectores de anticuerpos contra Hepatitis B en trabajadores de la salud del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza es del 73%, con menor probabilidad de no respuesta en individuos que reciben 2 dosis como esquema de vacunación y en quienes tienen antecedente de tabaquismo.

II.- INTRODUCCION

La infección por el Virus de Hepatitis B (VHB) es de distribución mundial, con una seroprevalencia en Latinoamérica menor al 10%. Se conocen grupos de riesgo bien definidos, dentro de ellos, los trabajadores de la salud, por el riesgo de punción percutánea y exposición a fluidos. Desde 1991 la OMS recomienda protección mediante inmunización activa a grupos de riesgo; en población joven y sana se logran anticuerpos protectores en el 95% de los casos, sin embargo todavía quedan incógnitas respecto a la inmunogenicidad de la vacuna contra VHB en individuos con enfermedades crónicas, mayores de 30 años, obesidad y/o tabaquismo. Los niveles de anticuerpos protectores contra HBsAg son aquellos mayores a 10 UI/L después de terminar esquema de vacunación de 3 dosis, manteniéndose estables los primeros 5 años y brindando protección por lo menos por 15 años sin necesidad de revacunación. En Perú y Colombia han evaluado niveles de anticuerpos en personal de la salud después de un esquema de vacunación de 3 dosis; encontraron que los niveles protectores de anticuerpos contra HBsAg era alcanzado con mayor frecuencia en el género femenino y en menores de 40 años.

No tenemos información al respecto en México; con este estudio determinamos el porcentaje de trabajadores de la salud del Hospital de Infectología que alcanzaron niveles protectores de anticuerpos en aquellos vacunados en los últimos 6 años. La información obtenida es de utilidad para identificar factores asociados a la probabilidad de no responder a la vacunación y es valiosa para proponer ajustes en las actividades preventivas en el personal de la salud que puede también hacerse extensiva a población general.

III.- MARCO TEORICO

Generalidades

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es una causa frecuente de enfermedad hepática aguda y crónica y es capaz de inducir hepatocarcinoma. Es una enfermedad de repercusión en la salud pública a nivel mundial; estimaciones actuales consideran que hay en el mundo alrededor de 2 billones de personas que han sufrido Hepatitis B, de ellas, se calcula que 360 millones están en estadio crónico condicionando 520 000 muertes al año.^{1,2} La infección crónica por VHB es la décima causa de muerte a nivel mundial, mientras el hepatocarcinoma es la tercera causa de muerte dentro de los pacientes con cáncer a nivel mundial, siendo más frecuente en hombres que en mujeres.³

A partir de 1985 se ha visto una disminución progresiva en la incidencia de infección por VHB, probablemente relacionado con la promoción a la salud y vacunación a población en riesgo, así como la identificación de casos en forma temprana con medios cada vez más sensibles en los bancos de sangre.

Las poblaciones pueden definirse como de alta, intermedia o baja prevalencia de infección por VHB si tienen $\geq 8\%$, $2-7\%$ o $\leq 2\%$ de portadores respectivamente.⁴ La distribución geográfica de la infección es irregular, siendo máxima la incidencia en el sudeste asiático y en el África tropical, donde afecta a más el 10% de la población.⁵ En México se ha reportado una prevalencia que oscila entre 0.16 y 0.32%.⁶

Características del virus

El VHB es un virus DNA parcialmente de doble cadena, pequeño, de 3200 pares de bases, configuración circular y clasificado dentro del orden de los pararetrovirus y género *Hepadnavirus*, en el grupo que infecta exclusivamente a los mamíferos.³ Tiene forma esférica, mide 42 nm de diámetro con dos zonas, una interna de 27 nm denominada núcleo o *core*, donde se encuentra el genoma, y una más externa de composición lipoproteica.^{5,7}

Dentro del genoma se distinguen cuatro fragmentos de lectura abierta (ORF) denominados S/pre-S, *Core/pre-C*, P y X. El primero de ellos codifica tres proteínas del antígeno de superficie la SHBs, MHBs y LHBs. El segundo, denominado *Core/pre-C*, que codifica la síntesis de la proteína core. Una transcripción parcial de este gen da lugar a la formación del llamado antígeno e (HBeAg). El ORF P sintetiza la DNA polimerasa y el ORF X sintetiza la proteína HBx, que es exclusiva de los *Hepadnavirus* que infectan a mamíferos, con función transcripcional.^{3,7}

El periodo de incubación es en promedio de 90 días, con un intervalo de 45 a 150 días desde el momento del contagio hasta la aparición de hipertransaminasemia. Sin embargo hay que considerar que alrededor de la mitad de los casos en adultos no presenta signos ni síntomas.^{1,8,9}

Genotipos

Los genotipos se identifican por una divergencia superior al 8% en la secuencia de nucleótidos y se han aislado ocho diferentes, denominados con letras

mayúsculas de la A a la H. Estos genotipos tienen una prevalencia distinta según las distintas zonas geográficas.^{5, 10} Hay 4 subtipos según la respuesta de anticuerpos frente a HBsAg que son: adw, ayw, ayr y adrg. En Latinoamérica predominan los genotipos F y H.¹⁰

El interés actual de los genotipos, no solo es epidemiológico, sino tiene importancia para fines terapéuticos y eventualmente pronósticos. Así, la mutación más frecuente del VHB es la G1896A que determina la falta de formación del HBeAg y se asocia sólo con los genotipos B, C y D, pero nunca con el genotipo A. Por otra parte, ciertos genotipos, como el A, parecen llevar consigo un riesgo mayor de desarrollar resistencias a los antivirales.¹⁰

MARCADORES SEROLÓGICOS

Antígeno de superficie del VHB (HBsAg)

Son lipoproteínas que forman parte de la envoltura de la nucleocápside del virus, tienen una elevada inmunogenicidad por lo que son en su forma purificada utilizadas para vacunas.⁵ Se detecta en suero a partir de la cuarta semana de infección mediante técnicas de enzimo-inmunoanálisis (EIA), con un límite de detección de 0.12 ng/ml. Con un método de estas características, la posibilidad de falsos negativos no supera el 1%. La detección de este marcador serológico se relaciona invariablemente con una infección por el VHB.^{1,5}

Antígeno del core (HBcAg)

Es una proteína sintetizada por el propio virus, aunque su detección en el núcleo celular en la biopsia hepática, con técnicas de inmunofluorescencia o

inmunoperoxidasa es signo evidente de replicación viral, el desarrollo de las técnicas de detección del DNA le ha hecho perder utilidad. La detección en suero es posible, previo tratamiento del mismo, pero carece de utilidad clínica.⁵

Antígeno e (HBeAg)

Es una proteína que se produce por escisión de la proteína *precore* y *core*, de tal forma que su tamaño se transforma de 25 kDa en 17 kDa. Se detecta en suero con técnicas de EIA y su positividad va unida, casi invariablemente, a la replicación viral. Sin embargo, la negatividad de este marcador no implica la ausencia de ésta, ya que en los enfermos infectados por virus mutantes que no sintetizan el HBeAg, no lo presentan en suero a pesar de la existencia de replicación viral.

Actualmente, la utilidad de determinar este marcador serológico reside en identificar la cepa del virus infectante, silvestre si expresa el HBeAg en el suero, o mutante si no lo hace.⁵

Anticuerpos contra el antígeno del core (anti-HBc)

La respuesta humoral a la presencia en suero del HBcAg es la producción de anticuerpos en su contra que aparece casi simultáneamente a la detección del HBsAg y permanece después de la resolución de la infección como prueba de haber estado en contacto con el VHB. Las personas vacunadas frente al VHB no presentan este anticuerpo, ya que la vacuna sólo contiene el HBsAg. Su método de detección habitual es el EIA, que tiene una especificidad muy alta, detectándose sólo del 1 al 3% de falsos positivos.¹

Anticuerpos contra el antígeno del core de tipo IgM (anti-HBc IgM)

Son los primeros anticuerpos que se forman luego de 8 a 12 semanas de estar en contacto con el virus. Se detección se realiza con técnicas de EIA, se le aplica un punto discriminante que proporciona una sensibilidad de detección de hepatitis aguda por el VHB de casi el 100%, de tal forma que su negatividad descarta una infección aguda, es decir de menos de seis meses de evolución. Su especificidad no es del 100%, ya que puede ser positivo en caso de infección crónica por el VHB (evolución superior a seis meses) con replicación viral elevada. De cualquier forma en la práctica clínica habitual constituye un marcador específico de hepatitis aguda por VHB.^{1,5}

Anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs)

El anti-HBs aparece tras la desaparición del HBs y nunca antes de los cuatro meses de la infección por el virus. Excepcionalmente, puede detectarse en un enfermo la presencia simultánea de HBsAg, anti-HBc y anti-HBs. Esta circunstancia se explica cuando una persona con inmunidad frente al virus B se infecta por la cepa mutante del virus.⁵ Tras aparecer en suero el anti-HBs, éste permanece de por vida como señal de infección pasada, solo en casos excepcionales puede perderse y detectarse únicamente el anti-HBc.⁵

Estos anticuerpos se detectan en la actualidad por técnicas de EIA. Puede realizarse una determinación cualitativa o cuantitativa, en unidades internacionales (UI), considerándose nivel de protección específico cifras superiores a 10 UI/L (seroprotección). En el Hospital de Infectología se utiliza el método cuantitativo del sistema Architect de la marca Abbott®, el principio

biológico del procedimiento es el mismo que para todas las técnicas de inmunoanálisis, sometiendo cantidades conocidas de anticuerpo y antígeno marcado con una muestra problema para conocer la concentración del antígeno que se desea cuantificar mediante una curva patrón; en la técnica que se utiliza en el laboratorio de nuestro Hospital se incluye el HBsAg recombinante marcado con acridinio.^{11, 12}

La detección de este anticuerpo supone un estado inmunitario frente al HBsAg, por lo que se detecta tras una infección pasada frente al VHB apareciendo entonces junto con anti-HBc. En los sujetos con inmunidad activa a través de la vacunación este marcador es el único positivo y es detectable después de 2 semanas de la aplicación de la vacuna.^{5, 13}

Anticuerpos frente al antígeno e (anti-HBe)

Su presencia en general indica baja o nula replicación y, consecuentemente, poca infectividad. Se detecta con técnicas de EIA y con sensibilidades muy altas. Su utilidad actual en el diagnóstico y toma de decisiones terapéuticas es muy baja salvo para identificar la infección por una cepa salvaje, que expresa el HBeAg, o por una cepa mutante, que no lo expresa.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

El VHB se puede transmitir por vía perinatal, percutánea, exposición de mucosas y sexual. Tiene la peculiaridad de vivir fuera del organismo por periodos prolongados.^{13, 14}

El riesgo de desarrollar infección por VHB crónica después de un evento agudo es del 90% en recién nacidos de madres con HBeAg positivo, 25 a 30% de probabilidad en niños menores de 5 años y menos de 5% en adultos. Sin embargo, en pacientes con inmunosupresión la probabilidad se incrementa.^{13, 14}

La capacidad infectante de un portador es mayor cuanto mas alta sea la replicación viral. El virus se encuentra en todos los líquidos orgánicos, pero sus máximas concentraciones se alcanzan en hígado y sangre.¹⁵ En función de las vías de transmisión se identifican una serie de grupos de riesgo que vienen expresados en el cuadro 1.^{15, 16, 17}

Cuadro 1.- Grupos de riesgo para el VHB

| Grupos de riesgo | Probabilidad de infección por VHB |
|--|--|
| Nacidos en áreas endémicas | 70-85% |
| Homosexuales masculinos | 35-80% |
| Adictos a drogas por vía parenteral | 35-80% |
| Hemodializados | 20-80% |
| Infectados por el VIH | 89-90% |
| Trabajadores de la Salud | 2 – 3% |

El riesgo de transmisión por punción accidental se calcula en un 20% si el material infectante es HBeAg positivo; este riesgo se reduce a un 5% si el material es anti-HBe. La transmisión vía sexual, es la más importante por su frecuencia, está implicada en el 41% de los casos y explica la mayor prevalencia encontrada en la adolescencia y entre población promiscua homo o heterosexual.¹⁵

Métodos de prevención

Inmunización pasiva

La inmunoglobulina contiene una concentración de anti-HBs de 100,000 UI/ml y su eficacia está demostrada en la profilaxis de transmisión vertical, transmisión sexual y en casos de exposición ocupacional. Se utiliza combinada con la vacunación, debe administrarse lo más pronto posible tras el contacto y no muestra eficacia transcurridas 48 horas después de éste.⁸

La inmunoglobulina específica esta indicada en los casos de prevención post-exposición, como en los casos de hijos de madres portadoras del HBsAg, en aquéllos cuyas madres son, además, portadoras del antígeno e. Cuando se administra la inmunoglobulina junto con la vacuna, la eficacia protectora es del 75-95%, frente a una protección del 65-96 % cuando sólo se administra la vacuna. Por esta razón, se ha cuestionado la necesidad de administrar la inmunoglobulina de forma sistemática. En cualquier caso, no está justificada su utilización de forma aislada, es decir, sin la administración simultánea de la vacuna, dado que la duración de la protección que confiere es limitada. Quizá la única excepción sería en el caso de que existiera una contraindicación para la administración de la vacuna y el riesgo de adquirir la enfermedad fuera elevado.¹

Inmunización activa

La vacunación contra el VHB es la medida mas efectiva para prevenir la infección y sus complicaciones. La primera recomendación para vacunación se

realizó en 1982, actualmente ya están establecidos los esquemas e indicaciones de vacunación dependiendo de cada región geográfica.^{8, 12, 13, 17}

Todas las vacunas comercializadas hasta la fecha contienen el HBsAg como agente inmunógeno, ya que este antígeno es capaz de provocar una respuesta inmunitaria adecuada para conferir protección contra la infección. Aunque todavía existen registradas en distintos países vacunas obtenidas a partir de plasma de pacientes portadores del HBsAg, en nuestro entorno sólo se utilizan vacunas obtenidas mediante ingeniería genética, utilizando la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.^{8, 19} En el cuadro 2 se indican las presentaciones y dosificaciones para cada uno de los dos fabricantes más conocidos que comercializan la vacuna:

| Cuadro No. 2.- Presentación y dosificación de vacuna contra VHB. | | |
|---|------------------------|---------------------------|
| Grupo | Aventis Pasteur | SmithKline Beecham |
| < 14 años | 5 µg/dosis | 10 µg /dosis |
| > 14 años | 10 µg /dosis | 20 µg /dosis |
| Inmunodeprimidos y hemodializados | 40 µg /dosis | 40 µg /dosis |

En todos los casos la vacuna debe administrarse por vía intramuscular, en la región deltoidea o, en los niños pequeños, en la cara anterolateral del muslo. La administración en el glúteo provoca respuestas menores. La vacuna puede administrarse de forma simultánea con cualquier otra vacuna y con inmunoglobulina específica, si bien en este caso debe administrarse en puntos de inyección diferentes.^{14, 20}

En el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza" se utiliza la vacuna recombinante de marca Proбивac-B[®] de laboratorios Probiomed; el

esquema que el laboratorio recomienda de su producto es un esquema de 3 dosis de 20 µg (1 mL) a los 0, 1 y 6 meses como esquema regular y 0, 7 y 21 días en casos excepcionales que se busque inmunización rápida.²¹

La vacuna está contraindicada en el caso de alergia grave a alguno de sus componentes, debiéndose posponer la vacunación ante un cuadro de infección aguda grave. Los efectos adversos son escasos y, generalmente, se limitan a reacciones locales como el dolor, enrojecimiento o tumefacción.^{1, 14, 20, 21}

En México desde el segundo semestre de 2001 el esquema de vacunación para adultos de la Secretaría de Salud recomienda un esquema acortado para cubrir contra Hepatitis B que consiste en la administración de 2 dosis de 20 µg con separación de 1 mes entre cada aplicación.²⁰

Indicaciones de inmunización activa

Inicialmente las estrategias de la vacunación se dirigían a captar a las personas con alguna práctica de riesgo, pero el fracaso de dichas estrategias en el control de la enfermedad, junto con la disponibilidad de la vacuna obtenida mediante ingeniería genética a costo más aceptable llevó a la OMS en el año 1993 a recomendar la inclusión de esta vacuna en los esquemas de vacunación con el fin de controlar la infección y llegar incluso a plantearse su erradicación. Actualmente se sigue recomendando poner especial énfasis en los siguientes grupos de población:¹⁴

- Personal que trabaja con fluidos corporales potenciales infectantes.
- Convivientes con portadores del VHB
- Parejas sexuales de portadores del virus

- Hijos de madres portadoras del virus
- Viajeros a países de alta endemia
- Recién nacidos

En cuanto al personal sanitario específicamente, los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) en Estados Unidos de América recomiendan que la vacunación frente a la hepatitis B se realice durante el periodo de formación, de manera que los profesionales se encuentren correctamente inmunizados antes de empezar a realizar prácticas de riesgo.¹⁴

Eficacia de la vacunación.

La administración de tres dosis de vacuna en jóvenes sanos permite una protección serológica del 95%; la respuesta es menor (50-65%) en los pacientes inmunodeprimidos, obesos e individuos mayores de 30 años comparada con los niños y adolescentes en quienes la respuesta se ha reportado incluso a 100% de los vacunados.⁸ Se han realizado ensayos clínicos que demuestran que con una sola dosis, el 40% de los vacunados tienen cifras de anticuerpos superiores a las consideradas como protectoras (10 UI/L), mientras que con la segunda dosis estas cifras suben al 80% y con la tercera al 97%.^{22, 23}

La estrategia de administrar dos dosis como esquema de inmunización se evaluó en Cuba por González Griego y colaboradores, encontrando que la administración de dos dosis con intervalo de 2 a 6 meses brinda en jóvenes sanos una protección de más del 90%.²⁴

La evaluación de la eficacia de la inmunización activa desafortunadamente no es una estrategia recomendada en la mayoría de los países y cuando se hace se realiza meses o años después de terminado el esquema de vacunación de forma que no se puede saber si son individuos que han disminuido los niveles de anticuerpos o no los formaron. Por otro lado, en los grupos de riesgo (mayores de 30 años, obesos, fumadores, inmunosupresión por comorbilidad crónica o fármacos) donde hasta uno de cada 4 no logrará niveles de protección de anti-HBs se pierde la oportunidad de intervenir en forma oportuna con revacunación.^{8, 22, 25}

Zeeshan y colaboradores evaluaron la respuesta inmune en 666 trabajadores de la salud en Pakistán, midieron niveles séricos de anti-HBs 6 semanas después de completar esquema de 3 dosis de vacunación contra Hepatitis B; encontraron que hubo mayor porcentaje de no respondedores entre mayor edad tenían los individuos (9% en menores de 25 años, 13% entre 25 y 34 años, 26% entre 35 y 49 años y 63% en individuos mayores de 50 años); también encontraron diferencias por género, con mayor porcentaje de no respondedores en hombres (18% vs 8%).²⁶

En América Latina se realizó un estudio por Siachoque y colaboradores en Colombia, diseñaron un estudio retrospectivo que evaluó la inmunogenicidad de 3 dosis de vacuna recombinante en 603 trabajadores de la salud 1 a 6 años después de terminada la aplicación; encontraron niveles de protección del anticuerpo contra HBsAg en el 90.7% de los individuos vacunados, sin embargo en el grupo de mayores de 45 años el 79.8% fueron no respondedores.²⁷ Resultados similares encontró González y colaboradores en

trabajadores de la salud en Perú, también con tendencia a menor porcentaje de inducción de anticuerpos protectores en mayores de 40 años (80.3%) en comparación con 94% en los menores de 40 años.²⁸ En dicho estudio se hizo un subanálisis relacionado con la hiper-respuesta, definiéndola como niveles de anti-HBs > 100 UI/L considerando que con esos valores, que está relacionada con la duración de niveles protectores incluso hasta de 15 años.^{28, 29}

En cuanto a la duración de la protección y, consecuentemente, la necesidad de administrar dosis de refuerzo, la experiencia actual permite afirmar que es de al menos 10 años. McMahon y colaboradores reportaron la experiencia en una cohorte de 1578 nativos de Alaska con seguimiento a 15 años después de completar un esquema de vacunación de 3 dosis. La respuesta protectora inicial (6 meses después de terminar el esquema) en promedio fue del 94% sin embargo se identificó una respuesta inversamente proporcional a la edad que tenía el individuo al ser vacunado (99% de 6 meses a 19 años de edad, 91% de respondedores de 20 a 49 años de edad y 68% en mayores de 50 años); a los 15 años de vacunación el 20% de los individuos que habían respondido inicialmente tenían anti-HBs por debajo de 10 UI/L.²⁹ Tolosa en España en un estudio retrospectivo de 1020 trabajadores de la salud, encontrando que los niveles de anti-HBs > 10 UI/L era mas probable encontrarlos en menores de 40 años, tabaquismo negativo, género femenino e IMC menor a 30.³⁰ Simard en EUA hizo un análisis distinto, buscando solamente la cobertura de la vacunación (trabajadores que hayan recibido 3 o mas dosis de la vacuna), sin cuantificar niveles de anti-HBs, encuestó a trabajadores de 425 Hospitales, encontrando una cobertura del 67%.³¹

El *Consenso del Grupo Europeo de la inmunidad de Hepatitis B* del año 2000 consideró que la memoria inmunológica es adecuada durante 15 años en personas inmunocompetentes. Probablemente, considerando que conforme se ha tenido experiencia en el uso de la vacuna se ha ido alargando progresivamente los plazos para administrar dosis de refuerzo e incluso es probable que no sea necesaria la revacunación después de una serie completa en aquellas personas inmunocompetentes. No ocurre lo mismo en los inmunodeprimidos, donde este mismo grupo de expertos recomiendan que se realicen determinaciones anuales de los niveles de anti-HBs y se administre una dosis de refuerzo en el caso de que estos desciendan por debajo de las 10 UI/L.³²

Los individuos no respondedores al esquema de vacunación contra VHB pueden recibir doble dosis de la vacuna como monodosis o repetir un esquema de 0, 1 y 6 meses también con doble dosis (40 µg).^{33, 34}

Estrategias vacunales.

En 1991 los CDC recomendaron una estrategia para disminuir la transmisión del VHB que consistió en vacunación a todos los niños, para 1995 se hizo extensivo a los adolescentes y para 1999 la estrategia se modificó para incluir a los mayores de 18 años; esta estrategia redujo la incidencia de infección por VHB de 8.5 casos por 100,000 habitantes en 1990 a 2.8 por 100,000 habitantes en 2002.⁷ Para el 2003 el 79% de los países miembros de la ONU habían adoptado políticas de inmunización universal contra VHB en la niñez y adolescencia.³⁵

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por VHB llega a la cronicidad en menos del 10% de los casos, sin embargo se relaciona con el 30% de los casos de cirrosis hepática y entre el 50 y 80% de los casos de hepatocarcinoma. Actualmente se vacuna a población en riesgo, esperando niveles protectores de anticuerpos en el 95% de los vacunados; esta cifra puede disminuir dependiendo del esquema de vacunación, el apego y factores relacionados al individuo vacunado (género, edad, índice de masa corporal, tabaquismo e inmunodeficiencia) como encontraron Siachoque y González en Colombia y Perú respectivamente. El nivel de anticuerpos contra el HBsAg postvacunación considerado protector es de 10 UI/L; sin embargo no se realiza su cuantificación para determinar la existencia o no de protección.

En México desde el segundo semestre de 2001 se recomienda un esquema de vacunación simplificado de 2 dosis con un mes de diferencia en su aplicación, buscando mejorar con ello el apego; sin embargo, es probable que el porcentaje de vacunados que alcancen niveles protectores de anticuerpos pueda verse disminuido, tal como encontró Velú en población de la India.

En México no se ha evaluado la inducción de anticuerpos de la vacuna contra Hepatitis B con el esquema actual y tampoco en relación a las características de los individuos vacunados. Los datos publicados en otros países no pueden ser traspolados directamente a nuestra población.

Este estudio identificó la prevalencia de anticuerpos protectores en un grupo de riesgo para Hepatitis B como son los trabajadores de la salud y se analizaron las características de los individuos que alcanzaron niveles protectores de anti-HBs en comparación con lo que no lo hicieron.

V.- PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿ Cual es la prevalencia de niveles protectores de anticuerpos contra Hepatitis B después de un esquema de vacunación en trabajadores de la salud del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” ?

VI.- OBJETIVO GENERAL

- ⊕ Determinar la prevalencia de niveles protectores de anticuerpos contra Hepatitis B después de un esquema de vacunación en trabajadores de la salud del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

VII.- MATERIAL Y METODOS

1.- Diseño Metodológico: Estudio descriptivo, observacional, retrolectivo y transversal.

2.- Universo de trabajo: Personal de la salud vacunado entre Enero de 2003 y Diciembre de 2008 en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

3.- Descripción de Variables:

Variable Independiente:

Vacunación contra Hepatitis B

Definición conceptual: Suspensión que contiene una preparación de partículas purificadas no infecciosas del HBsAg producida con técnica de ácido desoxirribonucleico recombinante a partir del cultivo de una levadura, transformada por la inserción en su genoma del gen que codifica para el antígeno de superficie viral.

Definición operacional: Administración intramuscular en la región deltoidea de 20 µg de vacuna contra hepatitis B recombinante en dos dosis con intervalo de 4 semanas entre cada una.

Tipo de variable: Cualitativa

Categoría: Nominal

Unidad de medida: Si/No

Variable Dependiente:

Niveles protectores del anticuerpo contra HBsAg

Definición Conceptual: Anticuerpos contra el HBsAg a nivel sérico igual o mayor a 10 UI/L después de terminar el esquema de vacunación.

Definición operacional: Cuantificación de los anticuerpos contra el HBsAg mediante inmunoanálisis quimioluminescente de micropartículas realizado mediante Architect System® de la marca Abbott, en una muestra tomada al paciente 8 semanas a 5 años posteriores a la aplicación de la segunda dosis de la vacuna.

Tipo de variable: Cualitativa

Categoría: Nominal

Unidad de Medida: Alcanzada/No alcanzada.

Variables Confusoras

Edad

Definición conceptual: Edad del individuo al momento de aplicarse la primer dosis de vacuna contra VHB.

Definición operacional: Se obtendrá relacionando la fecha de nacimiento y la fecha de aplicación de la vacuna.

Tipo de variable: Cuantitativa

Categoría: Continua

Unidad de medida: Años

Género

Definición conceptual: Es el sexo biológico del individuo.

Definición operacional: Se obtendrá durante la entrevista del trabajador de la salud.

Tipo de variable: Cualitativa.

Categoría: Nominal

Unidad de medida: Masculino/Femenino.

Índice de Masa Corporal

Definición conceptual: Medida de asociación entre el peso y talla del individuo.

Definición operacional: Se obtendrá de la división del peso entre la talla al cuadrado.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Categoría: Continua

Unidad de medida: Kg/m²

Índice Tabáquico

Definición conceptual: Intensidad del consumo de cigarrillos por un individuo.

Definición operacional: Se obtendrá de multiplicar el número de cigarrillos al día que consume el trabajador de la salud por los años de fumador, el resultado se dividirá entre 20.

Tipo de variable: Cualitativa

Categoría: Continua.

Unidad de medida: Paquetes/año.

Enfermedades Crónicas

Definición conceptual: Padecimiento crónico degenerativo que el paciente tenga desde antes de la aplicación de la primera vacuna contra el VHB.

Definición operacional: Se preguntará al trabajador de la salud si padece Diabetes Mellitus, hipertensión o enfermedad autoinmune previo a aplicarse la primera dosis de vacuna contra VHB.

Tipo de variable: Cualitativa

Categoría: Nominal

Unidad de medida: si/no

Tiempo desde la aplicación de la vacuna

Definición conceptual: Intervalo de tiempo que ha transcurrido desde que se administró la segunda dosis de la vacuna a la cuantificación de anticuerpos contra HBsAg.

Definición operacional: Se obtendrá relacionando la fecha de aplicación de la segunda dosis de vacuna y la fecha de toma de muestra de sangre.

Tipo de variable: Cuantitativa

Categoría: Continua

Unidad de medida: meses

4.- Selección de la muestra. Utilizaremos un muestreo no probabilístico, de tipo intencional.

a) Tamaño de la muestra: Trabajadores de la salud vacunados entre Enero de 2003 y Diciembre de 2008 y que acepten ingresar al estudio.

b) Criterios de selección:

I. Criterios de inclusión:

- a. Trabajadores de la salud del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”.
- b. Que tengan esquema de vacunación contra hepatitis B completado entre el 1 de Enero de 2003 al 31 de Diciembre de 2008.
- c. Vacunados en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”.
- d. Con consentimiento informado para toma y procesamiento de una muestra de sangre para determinar anticuerpos contra HBsAg, HBsAg, anti-HBc y pruebas de Bioquímica Clínica.

II. Criterios de no inclusión:

- a. Trabajadores de la salud con evidencia sérica de padecer Hepatitis B.

III. Criterios de exclusión:

- a. Trabajador de la salud que retire su consentimiento para incluir sus datos en el estudio.

5.- Plan de análisis

a. Forma de captura y validación de la información:

La recolección de los datos se realizó mediante encuesta y somatometría, los resultados de laboratorio fueron analizados por los investigadores principales y se concentró la información en el formato de recolección diseñado para tal fin.

b. Forma en que se describieron los datos:

Se realizó mediante medidas de tendencia central como media o mediana según la distribución que guarden los datos, desviación estándar y concentración media geométrica; se realizaron también medidas de frecuencia con proporciones y porcentajes.

c. Paquetes estadísticos utilizados:

SPSS para Windows, versión 16.

6.- Descripción general del estudio

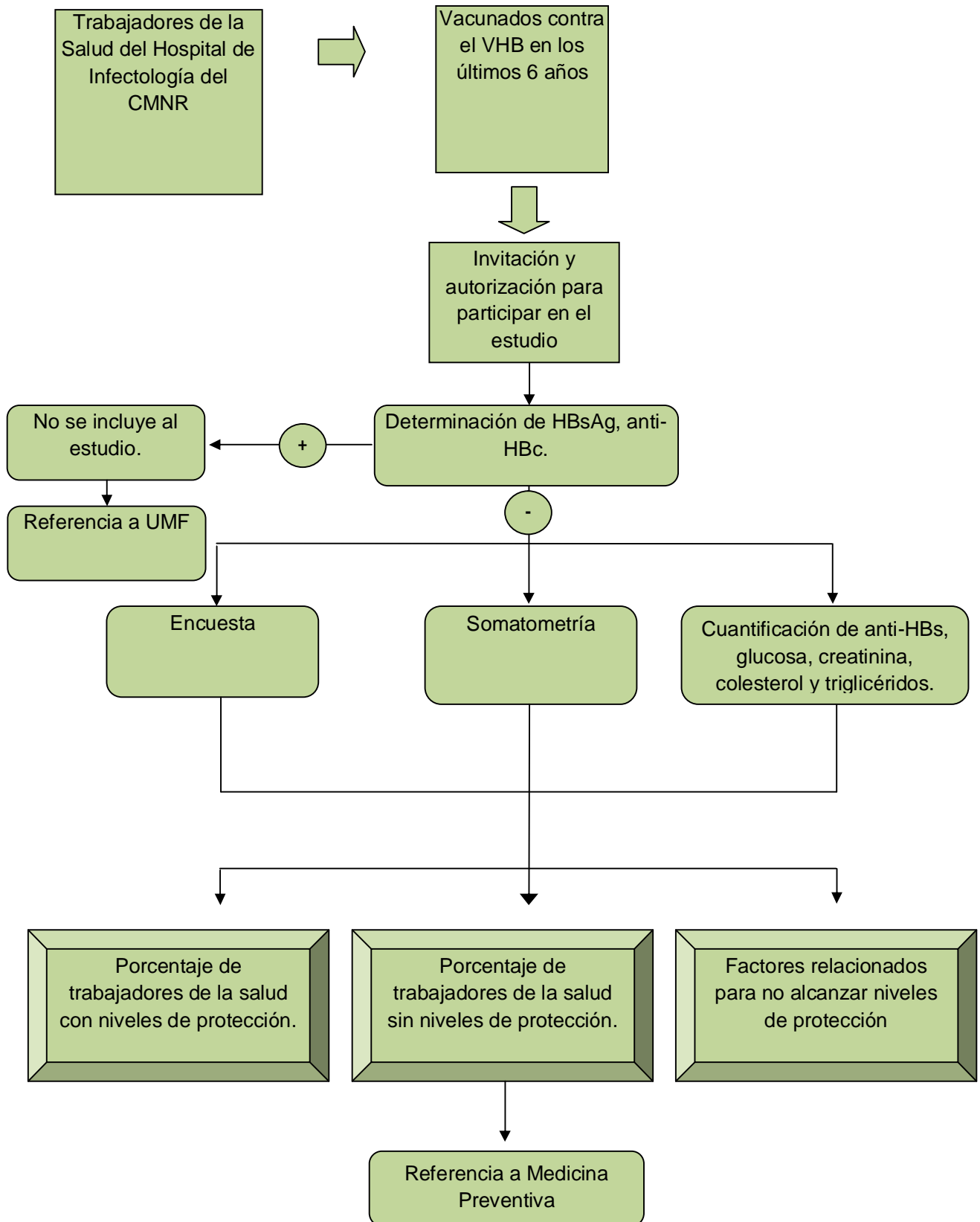
Se identificaron en los registros de Medicina Preventiva del Hospital de Infectología a los trabajadores de la salud que fueron vacunados contra la Hepatitis B entre el 1 de Enero de 2003 y el 31 de Diciembre de 2008 como primer esquema y se le invitó a participar al estudio. Se consideró trabajador de la salud al personal que como parte de sus actividades estuviera en contacto con los pacientes o con fluidos o tejidos potencialmente contaminados. Se

explicará el fundamento, objetivos, procedimientos y riesgos del estudio, en caso de aceptar se solicitará que firme el consentimiento informado diseñado para este estudio.

Al trabajador de la salud que aceptó ingresar al estudio se le tomó peso, talla, tensión arterial y se le realizó una encuesta y se tomó muestra de sangre para determinar HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, glucosa, urea, creatinina, colesterol y triglicéridos; la toma de muestra de sangre fué con tubos al vacío (Vacutainer®). Se citó a la consulta externa con el Dr. Bulmaro Manjarrez Tellez donde se analizaron los resultados de laboratorio realizados.

Los datos de los trabajadores que tuvieron positivo el HBsAg o anti-HBc no fueron incluidos en el análisis del estudio y fueron canalizados a UMF. Los trabajadores de la salud que no presentaron niveles no protectores del anti-HBs fueron enviados a Medicina Preventiva para su seguimiento.

7.- Diagrama de actividades



VIII.- RECURSOS Y FACTIBILIDAD

1. Humanos:

Los tres investigadores principales, personal de Medicina Preventiva y personal de laboratorio del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

2. Físicos:

El Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional “La Raza” (área de Medicina Preventiva y la sección de inmunoquímica y Bioquímica del Laboratorio).

3. Financieros:

Propios de la institución y financiamiento por parte de Instrumentos y Equipos “Falcón” para las pruebas especiales de inmunoquímica por no tratarse de atención ordinaria de pacientes.

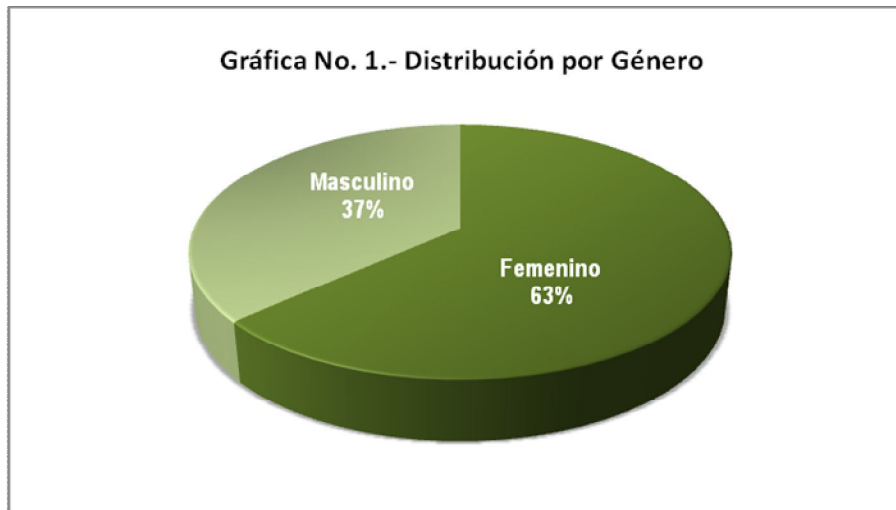
4. Factibilidad:

Dado que los recursos requeridos para el desarrollo de la investigación están disponibles en la unidad no se requerirá de financiamiento externo.

IX.- RESULTADOS

En el periodo Enero 2003 a Diciembre de 2008 se aplicó dosis inicial de esquema de vacunación contra Hepatitis B a 155 trabajadores de la salud del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, 96 de ellos (62%) completaron esquema. El 48% de los individuos recibieron 3 dosis como esquema de vacunación.

Se invitó al personal con esquema de vacunación completo a ingresar a protocolo de estudio, obteniéndose autorización y muestra de 60 individuos, 38 mujeres y 22 hombres (Gráfica No. 1).

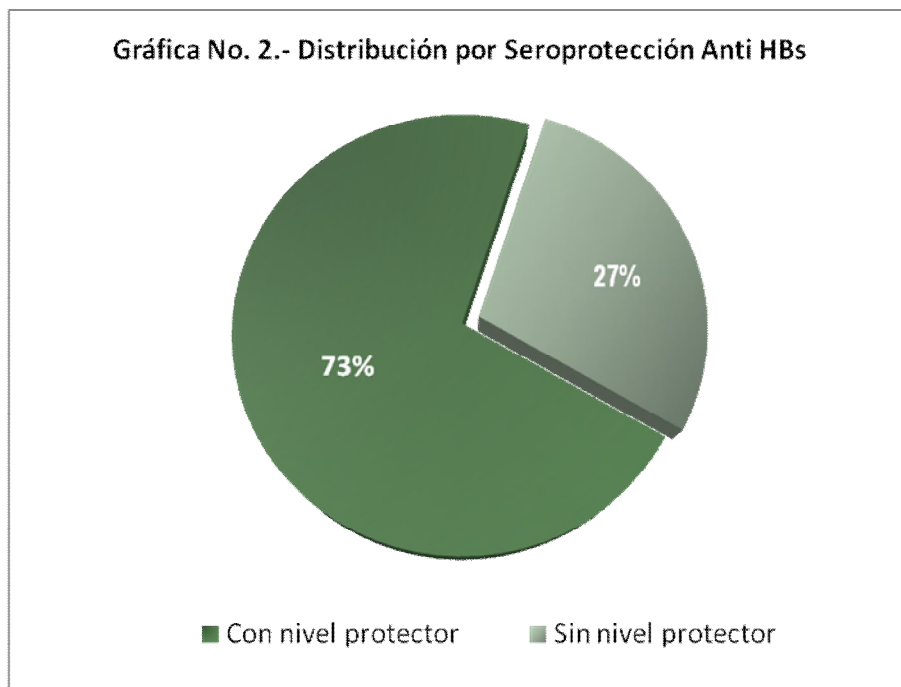


La edad de aplicación de la primera dosis de vacuna fue 36.58 ± 9.1 años. Se encontró antecedente de enfermedad crónica al momento de la aplicación de la vacuna en el 37.2% de los casos; el 27.1% de los individuos vacunados tenían antecedente de tabaquismo. El resto de características se describen en la tabla No. 1.

| Tabla No. 1.- Características generales | |
|---|-------------------|
| CARACTERISTICA | Número (%) |
| Género Masculino | 22 (37.2) |
| Género Femenino | 37 (62.7) |
| Edad [§] | 36.58±9.1 |
| Tres dosis | 29 (48.3) |
| Tiempo desde la primera dosis aplicada [§] | 4.0 ±1.6 |
| Peso (kg) [§] | 70.3±13.25 |
| IMC (kg/m ²) [§] | 26.6±3.9 |
| Tabaquismo + | 16 (27.1) |
| Enfermedad crónica | 22 (37.2) |
| AgHBs (UI/mL) [‡] | 0.00 |
| CoreT [‡] | 0.23 |
| Anti-HBs (UI/L) [‡] | 88.40 |
| Niveles protectores de Anti-HBs | 43 (72.8) |
| Glucosa (mg/dL) [§] | 92.3±14.6 |
| Urea (mg/dL) [§] | 25.95±8.47 |
| Creatinina (mg/dL) [§] | 0.80±0.14 |
| Colesterol (mg/dL) [§] | 201.60±38.9 |
| Triglicéridos (mg/dL) [§] | 176.67±91.15 |
| AST (U/L) [§] | 55.45±32.03 |
| ALT (U/L) [§] | 24.68±9.12 |
| Fosfatasa Alcalina (U/L) [§] | 46.43±28.51 |
| Bilirrubina Tota (mg/dL) [§] | 0.62±0.26 |
| Proteínas Totales (g/dL) [§] | 7.31±0.42 |
| Albúmina sérica (g/dL) [§] | 5.0±0.36 |
| [§] Promedio y desviación estándar. | |
| [‡] Mediana. | |

La seroprotección (anti-HBs > 10 UI/L) se encontró en 43 (72.8%) de los individuos vacunados y se identificó hiper-respuesta (anti-HBs > 100 UI/L) en 28 de ellos (65.1%) (Gráfica No. 2).

En un individuo vacunado se encontró evidencia serológica correspondiente a infección por VHB resuelta y por lo tanto no fue ingresado al análisis estadístico.



No hubo diferencia tanto en la respuesta como en la hiper-respuesta en relación al género, tiempo transcurrido desde la aplicación de la primera dosis, índice de masa corporal, edad de aplicación ni comorbilidades; tampoco se encontró diferencia en relación a los niveles de proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos. Se encontró diferencia en la tasa de respuesta e hiper-respuesta en relación al antecedente de tabaquismo y el número de dosis aplicadas como puede apreciarse en la tabla No 2. En el grupo de 3 dosis se alcanzó una seroprotección del 86% en comparación con 60% del grupo que recibió 2 dosis como esquema de vacunación (Tabla No. 3). La mediana de anti-HBs de los individuos que no respondieron fue de 2.03 UI/L (0.00 – 8.72), la mediana en quienes tuvieron niveles protectores fue de 343.88 UI/L (12.32 – 15,000) y dentro de ese grupo los catalogados con hiper-respuesta tuvieron una mediana de 891 UI/L (109.6 – 15,000).

Se identificaron enfermedades crónicas como antecedente al momento de aplicación de la vacuna en 22 individuos de los cuales 8 presentaron a obesidad, 4 individuos con hipertensión arterial sistémica; diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo y dislipidemia con 2 casos de cada uno y fibromialgia, depresión, epilepsia e hipertiroidismo 1 caso respectivamente.

| Tabla No. 2.- Comparación por tipo de respuesta. | | | |
|---|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Característica | Anti-HBs | | |
| | Niveles protectores (n= 43) | Hiper-respuesta (n=28) | Niveles No protectores (n=16) |
| Género Masculino | 16 (36.36) | 11 (39.29) | 6 (37.5) |
| Género Femenino | 28 (62.64) | 17 (60.71) | 10 (62.5) |
| Edad de aplicación | 36.95±9.10 | 36.36±9.09 | 35.56±9.48 |
| Tres dosis | 26 (59.1) | 19 (67.8) | 7 (43.8) |
| Tiempo desde la 1ª dosis [§] | 4.23±1.69 | 4.04±1.80 | 3.56±1.31 |
| Peso (kg) [§] | 70.36±14.24 | 69.96±15.51 | 70.25±10.44 |
| IMC (kg/m ²) [§] | 26.71±3.92 | 26.23±3.61 | 26.44±4.06 |
| Tabaquismo + | 8 (18) | 5 (17.86) | 8 (50) |
| Enfermedad crónica | 17 (40) | 9 (32) | 5 (31) |
| AgHBs(UI/mL) [‡] | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| CoreT [‡] | 0.23 | 0.21 | 0.24 |
| Anti-HBs(UI/L) [‡] | 343.88 | 891.0 | 2.03 |
| Glucosa (mg/dL) [§] | 93.32±16.26 | 90.0±8.84 | 89.75±8.56 |
| Urea (mg/dL) [§] | 26.32±9.18 | 27.07±10.55 | 24.94±6.24 |
| Creatinina (mg/dL) [§] | 0.79±0.14 | 0.78±0.14 | 0.81±0.13 |
| Colesterol (mg/dL) [§] | 201.66±33.83 | 202.82±31.91 | 201.44±51.77 |
| Triglicéridos (mg/dL) [§] | 172.23±84.10 | 167.50±75.02 | 188.88±110.39 |
| AST (U/L) [§] | 59.73±33.92 | 58.89±36.03 | 43.69±23.17 |
| ALT (U/L) [§] | 23.82±7.68 | 23.83±5.09 | 27.06±12.24 |
| Fosfatasa Alcalina (U/L) [§] | 43.77±26.19 | 42.75±26.76 | 53.75±33.96 |
| Bilirrubina Tota (mg/dL) [§] | 0.61±0.24 | 0.63±0.25 | 0.65±0.31 |
| Proteínas Totales (g/dL) [§] | 7.35±0.38 | 5.09±0.40 | 7.19±0.53 |
| Albúmina sérica (g/dL) [§] | 5.03±0.36 | 7.38±0.36 | 4.90±0.37 |

[§] Promedio y desviación estándar.
[‡] Mediana.

Tabla No. 3.- Características de los individuos en relación a las dosis aplicadas

| CARACTERISTICA | Dosis aplicadas | |
|--|------------------|-------------------|
| | Dos dosis (n=30) | Tres dosis (n=29) |
| | Número (%) | Número (%) |
| Género Masculino | 12 (40) | 10 (34) |
| Género Femenino | 18 (60) | 19 (65) |
| Mayores a 30 años | 20 (67) | 19 (65) |
| Menores a 30 años | 10 (33) | 10 (34) |
| Tabaquismo + | 12 (40) | 4 (14) |
| Enfermedad crónica | 10 (33) | 11 (38) |
| Tiempo desde la primera dosis aplicada | 3.7±1.4 | 4.3±1.4 |
| Tres o mas años | 21(70) | 23 (79) |
| Menos de 3 años | 9 (30) | 6 (20) |
| Niveles protectores de Anti-HBs | 18 (60) | 25 (86) |
| Hiper-respuesta | 9 (30) | 19 (65) |

§ Promedio y desviación estándar.

Se realizó la comparación de la tasa de respuesta en relación a factores descritos en otros estudios similares al actual, encontrando lo que se describe en las tablas 4 a 11.

Tabla No. 4.- Comparación de Seroprotección Anti-HBS en relación a género.

| | Niveles Protectores de Anti-HBs | | TOTAL |
|--------------|---------------------------------|----|-----------|
| | No | Si | |
| Hombres | 6 | 16 | 22 |
| Mujeres | 10 | 27 | 37 |
| TOTAL | 16 | 43 | 59 |

P= 0.98 (Prueba de Chi cuadrada)

Tabla No. 5.- Comparación de niveles de Anti-HBS en caso de Obesidad

| IMC | Número de Casos | Promedio de Anti-HBs | Comparación de grupos [§] |
|------------|-----------------|----------------------|------------------------------------|
| Menor a 30 | 51 | 774.29 UI/L | 0.32 |
| Mayor a 30 | 8 | 767.26 UI/L | |

§ Prueba de U de Mann-Whitney

Tabla No. 6.- Comparación de Seroprotección Anti-HBs en relación a IMC > 25.0

| | Niveles Protectores de Anti-HBs | | TOTAL |
|---------------|---------------------------------|----|-----------|
| | No | Si | |
| Con Sobrepeso | 4 | 14 | 18 |
| Sin sobrepeso | 12 | 29 | 41 |
| TOTAL | 16 | 43 | 59 |

$p= 0.75$ (Prueba exacta de Fisher)

Tabla No. 7.- Seroprotección Anti-HBs en relación a dosis aplicadas

| | Niveles Protectores de Anti-HBs | | TOTAL |
|--------------|---------------------------------|----|-----------|
| | No | Si | |
| Dos dosis | 12 | 18 | 30 |
| Tres dosis | 4 | 25 | 29 |
| TOTAL | 16 | 43 | 59 |

$p= 0.02$ (Prueba de Chi cuadrada)

Tabla No. 8.- Seroprotección en relación al tiempo de aplicación.

| Tiempo transcurrido desde la 1ª dosis aplicada | Niveles Protectores de Anti-HBs | | TOTAL |
|--|---------------------------------|----|-----------|
| | No | Si | |
| Dos años | 5 | 10 | 15 |
| Tres años | 2 | 4 | 6 |
| Cuatro años | 5 | 9 | 14 |
| Cinco años | 3 | 13 | 16 |
| Seis años | 1 | 7 | 8 |
| TOTAL | 16 | 43 | 59 |

| Tabla No. 9.- Seroprotección Anti-HBS en relación a edad de aplicación | | | |
|---|--|-----------|--------------|
| | Niveles Protectores de Anti-HBs | | TOTAL |
| | No | Si | |
| Mas de 30 años | 7 | 13 | 20 |
| Menos de 30 años | 9 | 30 | 39 |
| TOTAL | 16 | 43 | 59 |
| p= 0.32 (Prueba de Chi cuadrada) | | | |

| Tabla No. 10.- Seroprotección Anti-HBS en relación a edad de aplicación | | | |
|--|--|-----------|--------------|
| | Niveles Protectores de Anti-HBs | | TOTAL |
| | No | Si | |
| Mas de 40 años | 7 | 16 | 23 |
| Menos de 40 años | 9 | 27 | 36 |
| TOTAL | 16 | 43 | 59 |
| p= 0.64 (Prueba de Chi cuadrada) | | | |

| Tabla No. 11.- Seroprotección Anti-HBS en relación a tabaquismo | | | |
|--|--|-----------|--------------|
| | Niveles Protectores de Anti-HBs | | TOTAL |
| | No | Si | |
| Tabaquismo - | 8 | 35 | 43 |
| Tabaquismo + | 8 | 8 | 16 |
| TOTAL | 16 | 43 | 59 |
| p= 0.016 (Prueba de Chi cuadrada) | | | |

X.- DISCUSION DE RESULTADOS

Este estudio ha evaluado la respuesta inmunológica en relación a vacunación contra Hepatitis B en trabajadores de la salud, en general se esperaría una seroprotección mayor al 90%, sin embargo como encontraron González, McMahon, Zeeshan y Siachoque en Perú, Alaska, Pakistán y Colombia respectivamente, depende de factores relacionados al individuo vacunado, la vacuna misma y el esquema administrado.^{26, 27, 28, 29} Es de notar que en este estudio la seroprotección no se alcanzó en el 27% de los individuos vacunados, pero analizándolo por el número de dosis administradas encontramos que en individuos que recibieron 2 dosis como esquema de vacunación la seroprotección fue alcanzada solo en el 60% de los casos; en estudios como el de McMahon la menor seroprotección reportada fue 68% pero fue en población mayor a 50 años;²⁹ consideramos que se requiere un estudio prospectivo para corroborar nuestros datos e incluir a mayor número de individuos, sin embargo los datos mismos sugieren que se tiene que analizar la estrategia de vacunación contra Hepatitis B en nuestra unidad, tanto en número de dosis administradas como en la cobertura; considerando objetivos como el de los Centros para el Control y la prevención de Enfermedades de EUA. (CDC por sus siglas en inglés) que esperan para el año 2010 tener una protección contra Hepatitis B en el 98% de los trabajadores de la salud en riesgo³⁶ encontraremos que en nuestra unidad estamos lejos de alcanzarla, dado que durante los 6 años del análisis de este estudio solo el 62% de los trabajadores terminaron el esquema de vacunación.

En este estudio no encontramos cambio en la respuesta inmunológica en relación a género, edad de aplicación, antecedente de enfermedad crónica ni

índice de masa corporal como reportó González y Siachoque.^{27, 28} Nuestros datos concuerdan con lo encontrado por Gholam y Cinza en relación a que los niveles de anti-HBs se relacionan con el número de dosis de vacuna administradas;^{23,24} en este estudio se encontró una diferencia de 28% en la seroprotección de quienes recibieron 2 dosis en comparación con quienes recibieron 3. El antecedente de tabaquismo, se encontró relacionado con menor probabilidad de formar niveles protectores de anti-HBs, el fundamento fisiopatológico que lo ocasiona no se conoce, autores como Tolosa sugieren que puede estar en relación a una disfunción de macrófagos y de linfocitos T.^{30, 37} En este estudio el 50% de los individuos que no alcanzaron niveles protectores de anti-HBS eran fumadores, en un estudio prospectivo sería conveniente aleatorizar los grupos tomando en cuenta esta variable para no tener sesgo.

Autores como Siachoque y Tolosa consideran que tener niveles de anti-HBs entre 10 y 99 UI/L se define como “pobre respuesta”, este término ha sido mas empleado en estudios prospectivos para evaluar estos niveles en el primer año después de la aplicación de la vacuna.^{27, 30} Utilizando el concepto en nuestra población tenemos que 15 de los trabajadores de la salud que presentaron seroprotección tuvieron pobre respuesta (34.8%), sin encontrar relación distinta a la informada para la seroprotección con las variables consideradas para el trabajo.

No encontramos relación entre el tiempo transcurrido desde la aplicación de la vacuna y los niveles de anti-HBS, considerando lo que encontró McMahon en población de Alaska y Siachoque en trabajadores de la salud Colombianos, con disminución de los niveles después de 10 y 6 años respectivamente.^{27, 29}

Probablemente con más tiempo de evolución el comportamiento sería el esperado, con disminución progresiva de las concentraciones de los niveles de anti-HBs. Sin embargo, en nuestra muestra no aparece aún tendencia a disminución de quienes tienen 6 años desde la aplicación de la vacuna en comparación con los más recientes; tal pareciera que la respuesta en cuanto a niveles estuviera determinada por la idiosincrasia de la población; como hemos puntualizado, es una tendencia que requiere un estudio prospectivo con mayor número de muestra para tener datos que pretendan generalizarse a la población. Se realizó el análisis en relación a la probable influencia en la respuesta inmunológica de marcadores bioquímicos del estado nutricional (niveles séricos de proteínas totales, albúmina, colesterol) sin encontrar diferencia en individuos respondedores en comparación a los no respondedores.

A todo lo comentado hay que añadir que hay mutantes de virus de Hepatitis B que escapan a la protección de la vacuna, es decir, que aunque se tengan niveles “protectores” de anti-HBs pueden adquirir infección, esto ocurre cuando hay cepas con sustitución puntual de glicina por arginina en la posición 587 de gen S.³⁰ Pudo ser ese el caso de un trabajador de la salud de la unidad que fue vacunado hace 6 años pero que tuvo accidente de trabajo con muestras de sangre hace 5 años y actualmente se encontró con reactividad de anti-HBc y anti-HBs; no se puede concluir al respecto dado que no conocemos los niveles de anti-HBs antes del accidente de trabajo, pero es una posibilidad y un argumento a favor de cuantificar niveles de anti-HBs después de administrado un esquema de vacunación.

XI.- CONCLUSIONES

La prevalencia de niveles protectores de anticuerpos contra Hepatitis B en trabajadores de la salud del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza es del 73%. Hay relación directa entre el número de dosis aplicadas y la respuesta inmunológica, con seroprotección del 62% en individuos que recibieron 2 dosis como esquema de vacunación y 82% en aquellos que recibieron 3 dosis ($p=0.02$). También se encontró influencia entre el antecedente de tabaquismo y los niveles protectores de anti-HBs ($p= 0.01$)

No se modificó la seroprotección en relación a edad de aplicación, género, índice de masa corporal, comorbilidad y tiempo desde la aplicación de la primera dosis. Si encontramos relación entre al antecedente de tabaquismo.

Por lo anterior podemos inferir que nuestra estrategia de vacunación para hepatitis B como unidad debe ser reforzada, para alcanzar mayor cobertura y cumplimiento del esquema de los trabajadores que inicien vacunación, además que se regrese al esquema ampliamente validado en otros países de 3 dosis. Por otro lado, los datos encontrados sugieren que hay indicación para cuantificar niveles de anti-HBs después de terminado un esquema de vacunación contra Virus de hepatitis B ya que aún evaluando costo de la cuantificación de anti-HBs consideramos es mayor el beneficio que recibe el individuo vacunado de saberse protegido, sin requerir refuerzo o revacunación y nosotros como institución de salud estaremos realizando una actividad preventiva integral.

XII.- ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández"

"Niveles protectores de anticuerpos contra Hepatitis B después de esquema de vacunación en trabajadores de la salud de un Hospital de tercer Nivel"

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Género: Masc Fem Edad actual: __ años.

Peso: _____ Kgs Talla: _____ mts. IMC: _____ kg/m²

Categoría laboral: _____

Fuma: No Si Consumo diario: __ cigarrillos.

Tiempo de fumador(a): __ años. Índice tabáquico: _____

¿Padece alguna enfermedad crónica?: No Si

Diabetes Mellitus 1 o 2 Tiempo de evolución: _____ años.

Hipertensión Arterial Sistémica Tiempo de evolución: _____ años.

Hipertrigliceridemia Tiempo de evolución: _____ años.

Hipercolesterolemia Tiempo de evolución: _____ años.

Hiperuricemia/gota Tiempo de evolución: _____ años.

Artritis Reumatoide Tiempo de evolución: _____ años.

Otra: _____ Tiempo de evolución: _____ años.

¿Ingiere medicamentos en forma crónica?: No Si

¿Cuál? _____ Tiempo de ingesta: _____

Vacunado en: Hospital de infectología Otro Hospital

Número de dosis aplicadas: 2 dosis 3 dosis

Fecha de aplicación de primera dosis de vacuna: _____

Edad cuando se aplicó la vacuna: _____

Tiempo desde que se aplicó la vacuna: _____

Cuantificación de niveles de anticuerpos contra HBsAg: _____ UI/L.

Historia de haber padecido Hepatitis B de acuerdo a resultado de Laboratorio:

Si No

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio:

Porcentaje de trabajadores de la salud del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” que alcanzan niveles protectores de anticuerpos contra Hepatitis B después de un esquema de vacunación.

Fundamento del Estudio:

La infección por Hepatitis B es prevenible mediante vacunación, con la aplicación de 2 dosis con intervalo de 1 mes como en México o de 3 dosis en otros países como EUA. Es posible saber si una persona está protegida contra la enfermedad cuantificando los anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus (anti-HBs). El nivel que se considera de protección es de 10 UI/L. En jóvenes sanos hasta el 95% de los individuos vacunados quedan protegidos; sin embargo, personas mayores de 30 años, aquellos con sobrepeso u obesidad, inmunocompromiso o tabaquismo, pueden estar en riesgo de no formar niveles protectores de anti-HBs.

Este estudio identificará la prevalencia de niveles protectores de anticuerpos después de la vacunación para saber si es necesario tomar niveles de anticuerpos después de terminar el esquema de vacunación en individuos con características que se identifiquen como factores relacionados a falta de respuesta.

Procedimiento:

Si usted acepta participar en el estudio, se le tomará la tensión arterial, peso y talla, se le aplicará una encuesta y finalmente se le tomará una muestra de sangre de 10 ml para detección de anticuerpos contra el antígeno core y de superficie del virus de hepatitis B, antígeno de superficie del virus, glucosa, urea, creatinina, pruebas de función hepática, colesterol y triglicéridos.

Se le informará y orientará mediante los investigadores principales los resultados de su análisis de laboratorio.

Riesgos:

Las complicaciones que puedan presentarse son mínimas, las relacionadas con la punción para la obtención de la muestra de sangre (flebitis, equimosis, dolor).

Confidencialidad:

La información que usted proporcione y resultados de laboratorio serán conocidos solo por los investigadores responsables y se captarán en una base de datos con código, sin su nombre y al momento de reportar los resultados tampoco figurará el nombre de los individuos incluidos en el estudio.

Personas a quien contactar:

En caso de tener alguna duda o requiera información relacionada al estudio puede comunicarse con el Dr. José Ángel Pérez López al 55 56 97 00 (teléfono particular) o bien al correo electrónico joseangelp79@yahoo.com.mx

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION

Yo, _____ DECLARO que entiendo el objetivo del estudio y que he tenido la oportunidad de formular todas las preguntas que he creído convenientes en relación al estudio y las pruebas que se realizarán y estoy satisfecho (a) con la información recibida.

En consecuencia DOY MI CONSENTIMIENTO para ingresar al estudio.

Firma: _____

Nombre del Investigador: _____ Firma: _____

Testigo: _____ Firma: _____

Testigo: _____ Firma: _____

Ciudad de México, Distrito Federal. A ____ de _____ de 2009.

XIII.- BIBLIOGRAFIA

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S3-S25.
2. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13:S47–S49.
3. Horvath J, Raffanti SP. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis* 1994;18:339-347.
4. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
5. Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas.* 6ª. ed. Ed. Elsevier. 2005.
6. Méndez SN, Baptista GH, Sánchez GR, Bordes AJ, Uribe EM. Prevalencia de Hepatitis B y C en donadores de sangre de un Hospital de Tercer Nivel de la Ciudad de México. *Salud Publica Mex* 1999; 41:475 - 478.
7. Ferrai C, Missae G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S36-S42.
8. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of Hepatitis B with the Hepatitis B Vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832-2838.
9. Valsamakis A. Molecular Testing in the Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(3): 426-439.

10. Chu CJ, Lok ASF. Clinical significance of hepatitis B genotypes. *Hepatology* 2002; 35:1274 – 1280.
11. Quiroga JA, González O, Carreño V, Mora I, Porres JC, Gutiez J, *et al.* Radioimmunoassay for detecting hepatitis B core antigen in serum from patients with chronic hepatitis B infection. *Clinical Chemistry* 1985;31: 831-834.
12. Architect System. Manual de producto. Abbott Diagnostics Division. Illinois EUA, 2003.
13. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, *et al.* A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-31.
14. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, *et al.* A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of adults. *MMWR* 2006;55(RR-16):1-33.
15. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34:1225-1241.
16. Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 2008;359:1486 – 1500.

17. OMS/OPS. Riesgos ocupacionales de trabajadores de la Salud. *Med Seg Trab* 1998; 75: 17-20.
18. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:351-66.
19. Shouval D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol* 2003; 39:S70-S76
20. Manual de vacunación para adultos 2008. Secretaría de Salud y Asistencia. México, 2008.
21. Proбивac-B[®] de Laboratorio Probiomed. Información para el personal de salud.
22. Velu V, Nandakumar S, Shanmugam S, Shankar EM, Thangavel S, Kulkarni PS, *et al.* Comparative efficacy of two dosages of recombinant Hepatitis B Vaccine in healthy adolescents in India. *Pediatr Infect Dis* 2007;26:1038-1041.
23. Gholam AG, Seyed MA, Hamid RG. Long term effects of one or two doses of Hepatitis B Vaccine in adults after five years. *Pak J Biol Sci* 2008;11(4): 660-663.
24. González GM, Cinza Z, Ortega A Gali MM, Santoyo ME, García G *et al.* Estudio comparativo entre diferentes esquemas de administración de 2 dosis con la vacuna cubana antihepatitis B. *Rev Cubana Med Trop* 1998; 50: 218 – 220.
25. Struve J, Aronsson B, Frenning B, Granath F, Von Sidow M, Weiland O *et al.* Intramuscular versus intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine: a comparison of response and analysis of factors influencing the antibody response. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 423 – 429.

26. Zeeshan M, Jabeen K, Nausheen A, Ali AW, Farooqui SZ, Mehraj V *et al.* Evaluation of immune response to Hepatitis B Vaccine in health care workers at a tertiary care hospital in Pakistan: an observational prospective study. *BMC infectious diseases* 2007;7:120-127.
27. Siachoque H, Ibáñez M. Inmunogenicidad de una vacuna recombinante anti-HBs en trabajadores de la salud. *Colomb Med* 2007;38: 375 – 381.
28. González GM, Ramírez AV, Almeida VR, Zumaeta E, Ferrandiz J, Villanueva A *et al.* Durabilidad de la respuesta inmune antihepatitis B en trabajadores de la salud Peruanos con 6 años de vacunados. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000;19(1):50-57.
29. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow L, Parkinson AJ, Nainan O *et al.* Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005;142:333-341.
30. Tolosa MN, Pérez BB, Ruiz FT. Factores asociados a una respuesta inadecuada a la vacunación frente a la hepatitis B en personal sanitario. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia, España; 2004
31. Simard EP, Miller JT, George PA, Wasley A, Alter MJ, Bell BP *et al.* Hepatitis B Vaccination Coverage Levels Among Healthcare Workers in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:783-790.
32. European Consensus Group on Hepatitis B immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355:561 – 565.
33. Cardell K, Akerlind B, Sällberg M, Fryden A. Excellent response rate to a double dose of the combined Hepatitis A and B vaccine in previous nonresponders to Hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 2008; 198: 299 – 304.

34. Kym MJ, Nafzinger AN, Harro CD Keyserling HL, Ramsey KM, Drusano G *et al.* Revaccination of healthy nonresponders with hepatitis B vaccine and prediction of seroprotection response. *Vaccine* 2003; 21: 1174 – 1179.
35. Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination. *MMWR* 2003;52:868-870.
36. US Department of Health and Human Services. *Healthy People 2010 with Understanding and Improving Health and Objectives for Improving Health*. 2 vols. 2nd ed. Washington, DC: US Government Printing Office 2002.
37. Shaw FE, Guess HA, Roets JM, Mohr FE, Colemn PJ, Mandel EJ *et al.* Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to Hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7(5):425-430.