

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

«Estudio de la prevalencia de marcadores de infección y de la respuesta inmunitaria postvacunal frente a la hepatitis B en personal sanitario de una red de hospitales comarcales de Santa Cruz de Tenerife»

Autor: Juan Miguel Nazco Albertos

Director: Dr. Antonio Sierra López, Dra. María Lecuona Fernández y Dra. Reina García Closas

Departamento de Pediatría, Obstetricia-Ginecología, Medicina Preventiva y Salud Pública

D. ANTONIO SIERRA LOPEZ, Catedrático en Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna

CERTIFICO:

Que D. Juan Miguel Nazco Albertos, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL: ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE MARCADORES DE INFECCION Y DE LA RESPUESTA INMUNITARIA POSTVACUNAL FRENTE A LA HEPATITIS B EN PERSONAL SANITARIO DE UNA RED DE HOSPITALES COMARCALES DE SANTA CRUZ DE TENERIFE.

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste, y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en La Laguna, a 2 de Marzo de mil novecientos noventa y nueve.

Doña MARIA LECUONA FERNANDEZ, Médico adjunto del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Canarias

CERTIFICO:

Que D. Juan Miguel Nazco Albertos, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL: ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE MARCADORES DE INFECCION Y DE LA RESPUESTA INMUNITARIA POSTVACUNAL FRENTE A LA HEPATITIS B EN PERSONAL SANITARIO DE UNA RED DE HOSPITALES COMARCALES DE SANTA CRUZ DE TENERIFE.

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste, y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en La Laguna, a 2 de Marzo de mil novecientos noventa y nueve.

Doña REINA GARCIA CLOSAS, Profesor Asociado de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna y Epidemióloga de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias

CERTIFICO:

Que D. Juan Miguel Nazco Albertos, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL: ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE MARCADORES DE INFECCION Y DE LA RESPUESTA INMUNITARIA POSTVACUNAL FRENTE A LA HEPATITIS B EN PERSONAL SANITARIO DE UNA RED DE HOSPITALES COMARCALES DE SANTA CRUZ DE TENERIFE.

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste, y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en La Laguna, a 2 de Marzo de mil novecientos noventa y nueve.

AGRADECIMIENTOS

En la actualidad un trabajo de investigación requiere la participación de muchas personas e instituciones. Tengo que expresar mi agradecimiento a quiénes contribuyeron en la realización de ésta Tesis Doctoral:

Al Profesor D. Antonio Sierra López, Director de ésta tesis, por todo su interés, dedicación y atención.

A la Dra. Dña Maria Lecuona Fernández, Codirectora, por su constante apoyo, estímulo y continúa supervisión.

A la Dra. Dña Reina Garcia Closas, Codirectora, por su aportación en el tratamiento estadístico de los datos.

A mi empresa HOSPITEN, y a su Consejo de Administración, como reconocimiento por la labor desarrollada en la promoción de la investigación, y formación continúa, de las personas que trabajamos en ella.

Al Dr. D. Rafael Cobiella Suárez, por su importante apoyo, y continuas muestras de aliento.

A D. Eduardo Jordan, Pompeyo M-Barona y Dña Elsa Molina, y asimismo, a Dña Octavia Martin y Dña Fátima Garcia, por su contibución en el trabajo de campo.

Y en general, a todos los que de una forma u otra han colaborado en la realización de éste trabajo.

A Conchita, mi esposa

A Nayra y Julia

A mis padres

INDICE

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

Capítulo 1 Revision y antecedentes

I.1.- DEFINICION DE HEPATITIS VIRAL	13
I.2.- ASPECTOS HISTORICOS	13
I.3.-DESCRIPCION MORFOLOGICA Y ORGANIZACION DEL GENOMA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B	20
I.4.- REPLICACION VIRICA	28
I.5.- MARCADORES SEROLOGICOS DE LA INFECCION POR EL VHB	31
I.6.- BREVE RECUERDO DE LA CLINICA DE LA HEPATITIS AGUDA	36
I.7.- PATRONES SEROLOGICOS DE RESPUESTA A LA INFECCION	42
I.8.-INMUNIDAD POST-INFECCION AL VHB	48
I.9.- EPIDEMIOLOGIA	49
I.9.1.- Cadena epidemiológica	52
I.9.1.1.-reservorio y fuente de infección	52
I.9.1.2.- Mecanismos de transmisión	55
I.9.1.3.-sujeto susceptible y grupos de riesgo	58
I.9.2.- Factores de riesgo	65
I.10.- PREVENCION	69
I.10.1.-actuacion contra el reservorio, la fuente de infección y el mecanismo de transmisión	70
I.10.1.1.-actuación contra el reservorio y fuente de infección	70
I.10.1.2.-actuación sobre el mecanismo de transmisión	71
I.10.2.-prevención en la actividad asistencial en el medio sanitario	72
I.10.3.-desinfección y esterilización de material sanitario contaminado ..	73
I.11.-INMUNOPROFILAXIS	73
I.11.1.-inmunoprofilaxis pasiva	74
I.11.2.-inmunoprofilaxis activa	76
I.11.2.1.-vacuna de primera generación. Vacuna plasmática	76
I.11.2.2.-vacuna de segunda generación. Vacuna sintética (dnar)	78
I.11.2.3.-vacunas de tercera generación	81

I.11.2.4.- Protocolos, dosis y pautas de administración de ambas vacunas ..	81
I.11.2.5.- Contraindicaciones	83
I.11.2.6.- Combinación con otras vacunas en el calendario vacunal infantil .	83
I.11.2.7.- Dosis de recuerdo	84
I.11.2.8.- Vías y sitio de administración	85
I.11.2.9.- Reactogenicidad	
I.11.2.10.- Nivel de respuesta	86
I.11.2.11.- Duración de la protección de la vacuna del vhb	88
I.11.2.12.- Situación de la inmunoprofilaxis activa en españa	90
I.11.2.13.- Factores de riesgo que pueden influir en la respuesta inmunitaria a la vacuna	91

Capítulo 2

Material y metodo

II.1.- MATERIAL	107
II.1.1.- Aspectos generales de la muestra de estudio	108
II.1.2.- Muestra de estudio	108
II.1.2.1.- Hospital número i	110
II.1.2.2.- Hospital nº ii:	111
II.1.2.3.- Hospital número iii:	114
II.1.2.4.- Hospital número iv:	116
II.1.2.5.- Muestra total.	118
II.1.2.6.- Distribución de la muestra final por sexo y edad	120
II.1.3.- Vacuna utilizada	122
II.1.4.- Sistema analítico	122
II.2.- METODOLOGIA	123
II.2.1.- Marcadores serológicos prevacunales	124
II.2.2.- Obtención de las muestras prevacunales	124
II.2.3.- Conservación y tratamiento preanalítico de la muestra	125
II.2.4.- Vacunación	126
II.2.4.1.- Adquisición, transporte y conservación de las vacunas	126
II.2.4.2.- Divulgación de la campaña, citación, y proceso de administración de la vacuna	
II.2.4.3.- fechas de comienzo de la campaña	129
II.2.4.4.- Dosis y protocolo	129

<i>II.2.4.5.- Criterios de selección pre y postvacunales</i>	<i>130</i>
<i>II.2.4.6.- Recogida de información: encuesta epidemiológica</i>	<i>131</i>
<i>II.2.5.- Descripción del protocolo. Criterios utilizados en la investigación de factores de riesgo para la prevalencia de vhb en trabajadores sanitarios ..</i>	<i>134</i>
<i>II.2.5.1.-edad</i>	<i>135</i>
<i>II.2.5.2.- Años de servicio como trabajador sanitario</i>	<i>135</i>
<i>II.2.5.3.- Según estamento profesional</i>	<i>136</i>
<i>II.2.5.4.- Según áreas de riesgo</i>	<i>137</i>
<i>II.2.5.5.- Según accidentes de inoculación parenteral</i>	<i>137</i>
<i>II.2.6.- Descripción del protocolo. Criterios utilizados en la investigación de los diversos factores de riesgo que pueden influir en los niveles y títulos de seroprotección postvacunales</i>	<i>138</i>
<i>II.2.6.1.- Edad</i>	<i>138</i>
<i>II.2.6.2.- Sexo.</i>	<i>139</i>
<i>II.2.6.3.- Obesidad.</i>	<i>139</i>
<i>II.2.6.4.- Tabaco</i>	<i>140</i>
<i>II.2.6.5.- Antecedentes alérgicos.....</i>	<i>141</i>
<i>II.2.6.6.- Anticonceptivos orales</i>	<i>142</i>
<i>II.2.6.7.- Amigdalectomías</i>	<i>142</i>
<i>II.2.7.- Analisis estadístico</i>	<i>142</i>

Capítulo3

Resultados

<i>III.1.- CARACTERISTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO</i>	<i>145</i>
<i>III.2.- ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCION POR EL VHB EN EL GRUPO DE TRABAJADORES CON MARCADORES PREVACUNALES POSITIVOS</i>	<i>147</i>
<i>III.2.1.- Según sexo y grupos de edad</i>	<i>147</i>
<i>III.2.2.- Según años de servicio como trabajador sanitario</i>	<i>148</i>
<i>III.2.3.- Según categorías profesionales</i>	<i>151</i>
<i>III.2.4.- Según accidentes parenterales previos</i>	<i>154</i>
<i>III.2.5.- Según areas de riesgo</i>	<i>157</i>
<i>III.3.- RESPUESTA INMUNITARIA A LA VACUNACION</i>	<i>160</i>
<i>III.3.1.- Resultados globales</i>	<i>160</i>
<i>III.3.2.- Según edad.....</i>	<i>163</i>

<i>III.3.3. - Según sexo</i>	<i>169</i>
<i>III.3.4. -según índice de masa corporal</i>	<i>172</i>
<i>III.3.5. - Según habito tabaquico</i>	<i>175</i>
<i>III.3.6. -según el padecimiento de cuadros alergicos.....</i>	<i>177</i>
<i>III.3.7. -según la utilizacion de contraceptivos orales</i>	<i>181</i>
<i>III.3.8. - Según existencia de amigdalectomias faringeas</i>	<i>183</i>

Capítulo 4

Discusion

<i>IV.1.- ESTADO INMUNITARIO DEL PERSONAL SANITARIO ANTES DE LA VACUNACION ..</i>	<i>185</i>
<i>IV.1.1. - Prevalencia global de la infeccion</i>	<i>187</i>
<i>IV.1.2. - Según sexo y grupos de edad</i>	<i>187</i>
<i>IV.1.3. - Según años de servicio como trabajador santario</i>	<i>188</i>
<i>IV.1.4. - Segun categorias profesionales.....</i>	<i>189</i>
<i>IV.1.5. - Segun accidentes parenterales previos</i>	<i>189</i>
<i>IV.1.6. -segun areas de riesgo</i>	<i>190</i>
<i>IV.2. -RESPUESTA INMUNITARIA A LA VACUNACION</i>	<i>191</i>
<i>IV.2.1. -resultados globales</i>	<i>191</i>
<i>IV.2.2. - Según la edad</i>	<i>192</i>
<i>IV.2.3. - Segun sexo</i>	<i>193</i>
<i>IV.2.4. - Según índice de masa corporal</i>	<i>194</i>
<i>IV.2.5. - Segun habito tabaquico</i>	<i>196</i>
<i>IV.2.6. - Según el padecimiento de cuadros alergicos</i>	<i>196</i>
<i>IV.2.7. - Según existencia de amigdalectomias faringeas.....</i>	<i>197</i>
<i>IV.2.8. - Según la utilizacion de anticonceptivos orales</i>	<i>198</i>

V.- CONCLUSIONES

VI.- BIBLIOGRAFIA

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

En la década de los ochenta, la humanidad dispuso de la primera vacuna frente a la Hepatitis-B, inicialmente plasmática, y que posteriormente daría paso a la vacuna obtenida por recombinación genética, siendo la que actualmente utilizamos y que ha cambiado sustancialmente las estrategias de lucha contra ella, sin duda una de las enfermedades cuya morbimortalidad ha castigado más severamente a la población mundial en los últimos decenios.

La actual vacuna marca además un hito en la historia de la inmunoprofilaxis por vacunación, al ser la primera vacuna obtenida por ingeniería genética, campo éste que ha abierto unas enormes esperanzas en la prevención de las enfermedades infecciosas a través de la acción más eficaz, efectiva, y eficiente, que es la vacunación.

Inicialmente las limitaciones en cuanto a disponibilidad de vacuna, por su origen plasmático, obligó a su aplicación restringida a los llamados grupos de riesgo, entre los que ocupaba un lugar preferente el personal sanitario, sobre todo a nivel hospitalario.

Hoy día, la vacuna recombinante genética ha permitido abordar las estrategias de vacunación universal que son las que realmente van a modificar la situación global de la población frente a la hepatitis-B. Pero sigue siendo inexorablemente necesario proteger al personal sanitario con independencia de su adscripción o no a servicios o unidades de riesgo.

La mayor parte de los estudios realizados hasta ahora sobre personal sanitario, valorando tanto la prevalencia de marcadores de infección por el virus de la hepatitis-B antes de la vacunación como de respuesta protectora consecuencia de ésta, han sido realizados en hospitales terciarios. Por eso, nuestro estudio ha estado dirigido a obtener información de la prevalencia de infección en hospitales comarcales y valorar la respuesta inmunitaria protectora postvacunal de acuerdo, no solamente a alguna variables clásicas, sino también a otras que por algunos autores han sido consideradas como factores de riesgo en cuanto a una no respuesta protectora post-vacunación anti hepatitis-B.

Este trabajo, que evidentemente es consecuencia de la necesidad de aplicar esta medida preventiva en el personal de nuestros hospitales, pretende valorar los aspectos que hemos reseñado.

Capítulo 1

Revision y antecedentes

I. REVISION Y ANTECEDENTES

I.1.- DEFINICION DE HEPATITIS VIRAL

Se define por Hepatitis vírica a una enfermedad necrotizante e inflamatoria que afecta casi exclusivamente al hígado, causada por virus. Las manifestaciones clínicas pueden oscilar desde el estado subclínico (80% de los casos) hasta la hepatitis fulminante. Este abanico de presentación clínica puede ser compatible con la mayoría de las hepatitis vírales, no siendo posible diagnosticar la etiología por la clínica, sólo por la serología y quizás la epidemiología.

I.2.- ASPECTOS HISTORICOS

Existen citas históricas de “ictericia” desde la época babilónica y del mismo Hipócrates. Varias epidemias sacudieron ejércitos, de donde se vislumbró el carácter contagioso de estas patologías.

A finales del siglo pasado, se produjo una inoculación percutánea accidental a obreros portuarios de Bremen cuando se trataba de luchar contra la viruela

valiéndose de “linfa” humana.¹ A partir de este momento se comenzó a asociar esta patología con productos biológicos humanos. Posteriormente, a comienzos del siglo XX se observó la presencia de ictericia y enfermedad hepática después del uso de jeringas y agujas provenientes de enfermos diabéticos, enfermedades venéreas,² tratamientos con plasma humano³ para profilaxis de paperas, sarampión, fiebre amarilla, y en pacientes a los que se les había transfundido sangre.

Durante la Segunda Guerra Mundial fue cuando se descubrió la causa de estas “ictericias”: los virus. Se observó que en unos casos se presentaba de forma epidémica y en otros se relacionaba con exposición parenteral a material biológico humano; a la primera se denominó hepatitis infecciosa o epidémica y a la segunda hepatitis sérica. Al virus que producía la hepatitis infecciosa se le denominó virus de la hepatitis A (VHA) y al causante de la hepatitis sérica, virus de la hepatitis B (VHB).

En éste momento se encontraron diferencias antigénicas en la estructura de los virus, y a su vez diferencias en la transmisión al realizar estudios experimentales en voluntarios humanos. En estos experimentos contribuyó de manera significativa Saúl Krugman, utilizando enfermos mentales internados en la Willowbrook State School de Nueva York por lo que fue profusamente criticado desde el punto de vista ético. Se intuía que el

mecanismo de transmisión para la hepatitis A tenía mucho que ver con las heces, y por el contrario la sangre y el plasma humano lo era para la hepatitis B.⁴

En el año 1965 Alter y Blumberg, estudiando el polimorfismo de las proteínas humanas, observaron que se producía una línea de precipitado en placas de gel de ágar al hacer difundir suero de un aborígen australiano y suero proveniente de un enfermo con hemofilia politransfundido.⁵ Esta línea de precipitado se identificó con una proteína que denominaron Antígeno Australiano. Tras varios años de investigación el Antígeno Australiano se asoció a la hepatitis aguda, recibiendo por ello el nombre de “antígeno asociado con la hepatitis”; y es en el año 1967 por estos mismos autores cuando se relaciona esta proteína con el antígeno más externo de la hepatitis B, recibiendo por ello el nombre de “antígeno de superficie del virus la hepatitis B”.

En estudios posteriores se observaron tres tipos de partículas de diferente forma y tamaño en el suero de pacientes infectados por este antígeno; unas partículas esféricas de 42 nm de diámetro, otras con morfología tubular de 22 nm de diámetro y varios cientos de longitud, y las últimas también esféricas, pero más pequeñas que las primeras, de 22nm de diámetro como término medio. Las partículas esféricas de 42 nm de diámetro recibieron el

nombre de partículas de Dane⁶ en honor a su descubridor, identificándose con la estructura completa del virus B. Se llegó a la conclusión de que éste virus tenía distribución mundial, y que se daban tasas de infección muy altas en determinadas regiones del mundo.⁷ También se llegó a la conclusión de que la mayoría de las partículas que se encontraban en el suero de humanos infectados no se correspondían siempre con el virus completo, sino con las estructuras esféricas pequeñas y tubulares que también descubrió Dane.⁸

Corren los años 70 y se comienza a diseñar la estructura del virus B; en el año 1971 Almeida describe el antígeno del core, y en el año 1973 Robinson descubre la ADN polimerasa. Desde esa época se ha llevado a cabo un gran avance en el conocimiento de los virus que causan hepatitis. Gracias a pruebas de base inmunológica se desarrollan tests diagnósticos que ayudan a identificar las dos hepatitis que se conocían hasta el momento: hepatitis A y hepatitis B; de esta forma, se reconocen otras hepatitis que no se identifican con ninguno de estos dos virus, atribuyéndoles el nombre de “virus no A y no B”.⁹ Es hacia finales de los 80, cuando se consigue clonar material genético de otro virus que no se correspondía con el A ni con el B, adquiriendo la denominación de “virus C”¹⁰ (VHC) y que se relacionó con aquellas hepatitis post-transfusionales que no se identificaban como A ni B.

A comienzos de los 80 se reconoció la existencia de un tipo especial de hepatitis no A y no B de transmisión orofecal y aparición en brotes epidémicos en países subdesarrollados. Se descubre en las heces de los enfermos un nuevo virus, "el virus E".¹¹ (VHE) Previamente, en 1977, Rizzetto estudiando el núcleo de los hepatocitos de enfermos con hepatitis crónica descubre el agente delta, identificado más tarde como virus de la hepatitis delta, "virus D" (VHD), que era el agente etiológico de una hepatitis de curso y clínica mas grave que la B y que de alguna manera exigía la presencia de un virus B para manifestarse.¹² Efectivamente, era un virus defectivo que necesita la envoltura del otro virus por carecer de ella.

Por último, recientemente en 1995 se ha descubierto un nuevo virus que se ha llamado virus G (VHG). Es un virus RNA y que parece pertenecer a la familia de los flavivirus. Clínicamente parece dar lugar a cuadros benignos, con cifras de transaminasas bajas, y con cierta frecuencia aparece coinfectando con el VHB y el VHC. Su vía de transmisión más importante parece ser la parenteral a través de transfusiones de sangre, hemoderivados o accidentes con objetos contaminados.

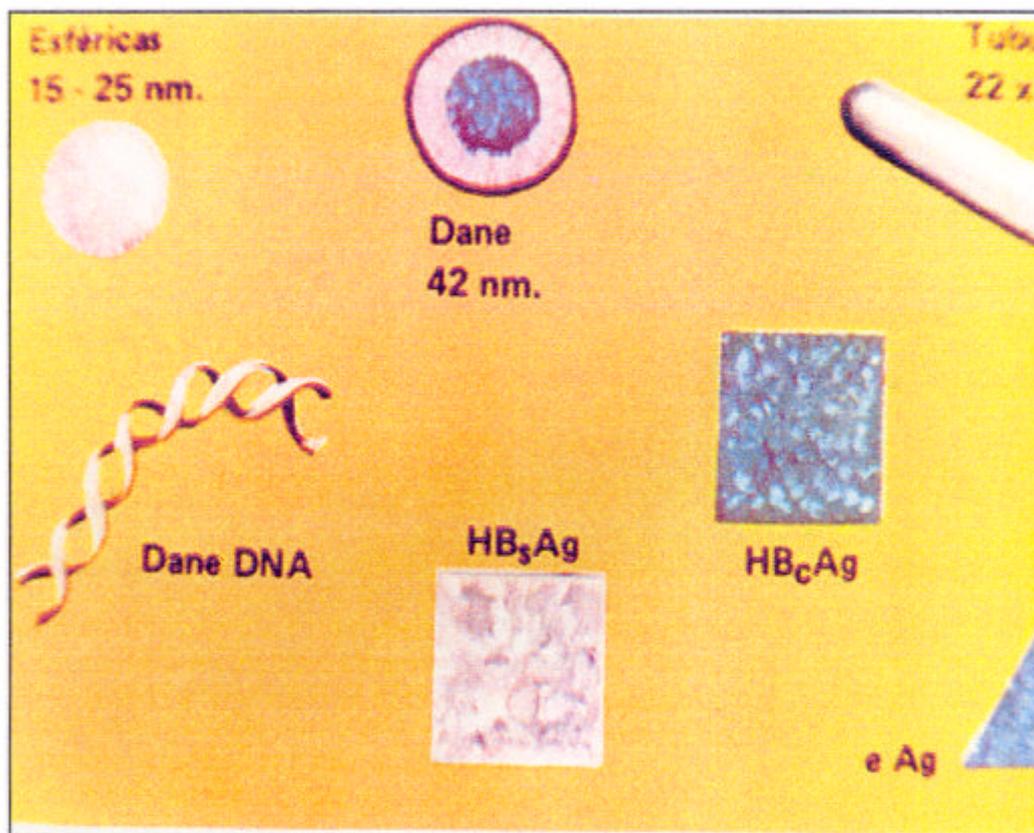


Figura nº 1.- Dibujos de las diferentes partículas del virus de la hepatitis B (Modificado de Robinson and Lutwick)

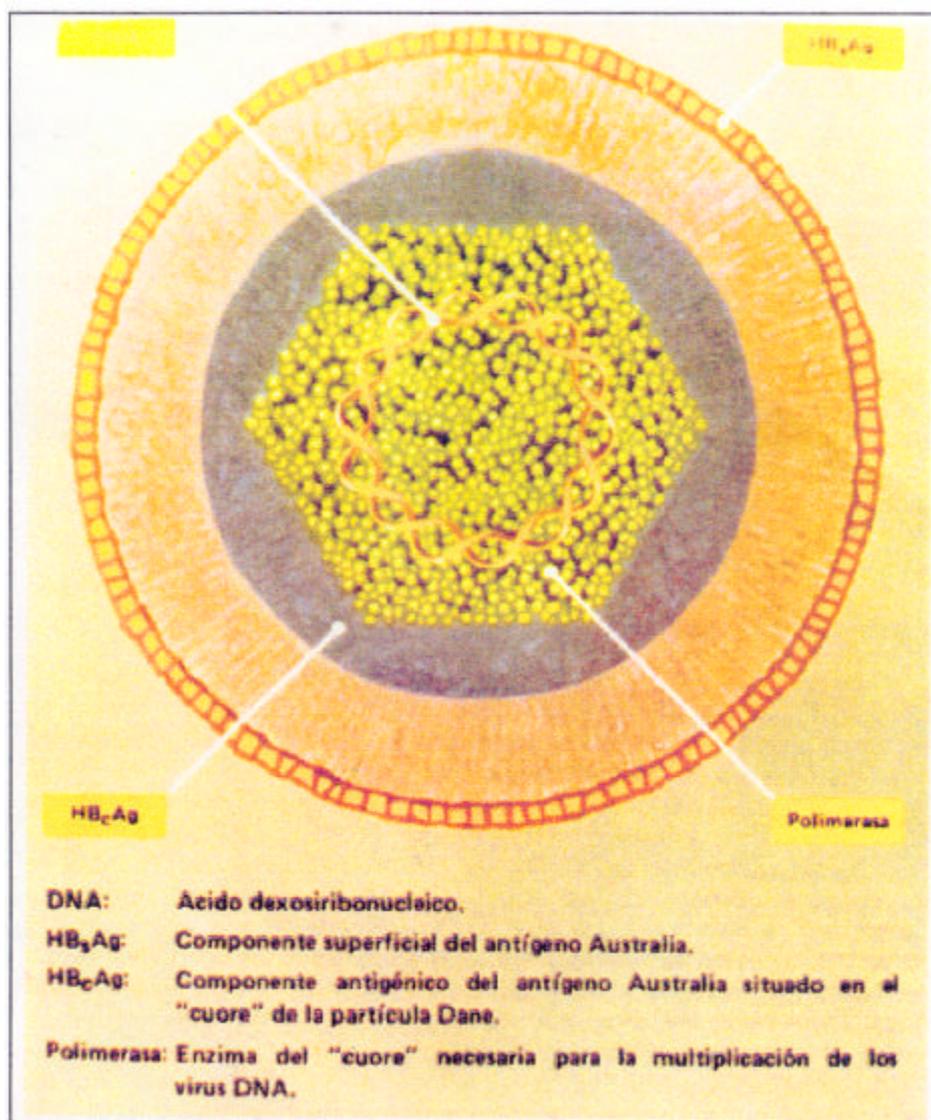


Figura nº 2.-Dibujo descriptivo de la partícula de Dane (Krugman)

I.3.-DESCRIPCION MORFOLOGICA Y ORGANIZACION DEL GENOMA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

El virus de la Hepatitis B (VHB) es un virus DNA de la familia Hepadnaviridae. Durante mucho tiempo fue imposible identificarlo dentro de un grupo taxonómico conocido. En la familia Hepadnaviridae están agrupados una serie de virus que producen la misma patología en vertebrados superiores. Estos virus son estructural y genéticamente parecidos, y se caracterizan por producir infecciones hepáticas tanto agudas como crónicas así como cáncer de hígado: el virus de la marmota (WHV: Woodchuck hepatitis viral),¹³ el virus de la hepatitis del pato de Pekín (DHBV: Duck Hepatitis B virus)¹⁴ y el virus de la ardilla de tierra de California (GSHV: Ground Squirrel Hepatitis virus).¹⁵

El VHB posee un genoma pequeño, y está compuesto por dos cadenas de DNA, una de las cuales no está completa. La cadena completa posee unos 3200 pares de bases (nucleótidos) aproximadamente y se denomina cadena L o cadena (-); esta cadena es la que se transcribe a RNA.¹⁶ La otra cadena se le denomina cadena S o (+) y no está completa, poseyendo el 50-80% de la longitud total. Esta estructura, en condiciones habituales es de morfología circular, y las dos moléculas de ADN son empaquetadas en viriones antes de finalizar la replicación del DNA (cadena S ,+).¹⁷

En el genoma del VHB se distinguen 4 regiones básicas que a veces se solapan para aumentar la capacidad de información. Estas cuatro regiones se conocen por las siguientes denominaciones:

Gen PreS/S (proteínas de superficie)

Gen C (core o nucleocápside)

Gen P (polimerasa)

Gen X (polipeptido de 154 AA)

El gen S, se divide en las regiones PreS1 y PreS2,¹⁸ y codifica los polipéptidos y proteínas de la cubierta del virus, es decir, el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Este antígeno se presenta tanto en el virus completo (virión), o en las formas incompletas (partículas esféricas pequeñas y partículas tubulares) que se encuentran en el suero e hígado de los afectados. Este gen fue clonado en el genoma de levaduras para fabricar la vacuna por ingeniería genética. Dicho antígeno de superficie se compone de proteínas glicosiladas y no glicosiladas de 24000, 33000, y 39000 D de peso molecular, llamadas proteínas pequeña, intermedia y grande, de HBsAg respectivamente. Estas proteínas están codificadas respectivamente por la secuencia S, la secuencia preS₂ mas S, y las regiones preS₁, preS₂ y S.¹⁹ Los anticuerpos que se desarrollan contra las proteínas preS tienen gran capacidad neutralizante y aparecen incluso antes de la positividad

del HBsAg, son anunciadores de buen pronóstico y de comienzo de resolución de la infección.

El gen P codifica la proteína DNA polimerasa,²⁰ responsable de la síntesis de DNA en el proceso replicativo del virus, y se cree que tiene actividad de transcriptasa inversa por su similitud con determinadas secuencias de nucleótidos de los retrovirus. Este gen ocupa el 75% de todo el genoma, siendo la región mas larga de todas con 832 AA, solapándose con una zona del gen C, con todo el gen S, y con la porción amino terminal del gen X. También sirve como cebador protéico para la síntesis de la cadena (-) del ADN.

El gen C codifica la síntesis de las proteínas del core o nucleocápside, el HBcAg y el HBeAg. La proteína HBcAg posee 21000 D de peso molecular, el HBeAg tiene un peso molecular de 17500 D y procede de la digestión del HBcAg por proteasas. El HBcAg se encuentra fijado al retículo endoplasmático de la célula hepática y nunca lo encontraremos en la sangre del paciente; por el contrario, el HBeAg es soluble y circula en la sangre cuando hay replicación viral.

Por último, el gen X, el mas pequeño, se desconoce su verdadera función; puede transactivar la transcripción regulada por el VHB y otros virus.

Codifica un polipéptido de 145 a 154 AA que no se ha identificado, pero sí los anticuerpos que promueve, habiéndose observado su fabricación en pacientes portadores crónicos del virus y con cáncer de hígado.²¹

Existen algunas mutaciones del virus que se asocian a cronicidad y hepatitis fulminante. Precisamente una de estas variantes causa el 50% de hepatitis crónica en el área mediterránea. Responden peor al tratamiento con interferón y no manifiestan el HBeAg²² pero sí el anticuerpo correspondiente. Otras variantes no manifiestan ninguno de los marcadores clásicos o lo hacen débilmente, no ofreciendo respuesta frente a la vacuna actual, y siendo de difícil detección en los cribajes de banco de sangre o de transplantes en general.²³

Como se ha dicho anteriormente, podemos encontrar tres tipos de presentación morfológica del virus. La forma completa, el virión, y por último las formas incompletas: esféricas y tubulares. Tanto las formas completas como las incompletas son visibles a la microscopía electrónica.

El virión, posee un diámetro de 42 nm aproximadamente, está compuesto por una capa externa o envoltura, y una estructura interna llamada nucleocápside. Dentro de la nucleocápside se encuentra el DNA y la enzima polimerasa. La estructura de la nucleocápside está formada por el HBcAg y

el HbeAg.⁶ El core o nucleocápside, se forma a base de proteínas sintetizadas por el gen C. La capa externa se compone de proteínas derivadas de los genes S y PreS, y son las proteínas de superficie o proteínas pequeña, intermedia y grande del antígeno de superficie (HBsAg).

Las formas incompletas nunca poseen en su interior DNA o polimerasa; son proteínas con antigenicidad HBsAg, que son sintetizadas por las células infectadas en dos morfologías diferentes: formas esféricas de 22nm aproximadamente de diámetro, y formas tubulares, también llamadas filamentosas o formas de bastón de 22nm de ancho y hasta varios cientos de nanómetros de largo.²⁴ Cuando existe replicación vírica con producción de viriones completos tenemos un estado de alta infecciosidad. Sin embargo, cuando lo que se producen son sólo formas incompletas, el riesgo de infección es mínimo. Siempre se encontrarán en la sangre cantidades de formas incompletas muy superiores a las de viriones. Podemos hallar concentraciones, (entre 0.1 y 0.5 mg/ml) de partículas esféricas de 22nm; las partículas filamentosas se encuentran en cantidades menores a las esféricas, (0.001 mg/ml). mientras que las partículas Dane, se concentran en cantidades de 0.0001 mg/ml.

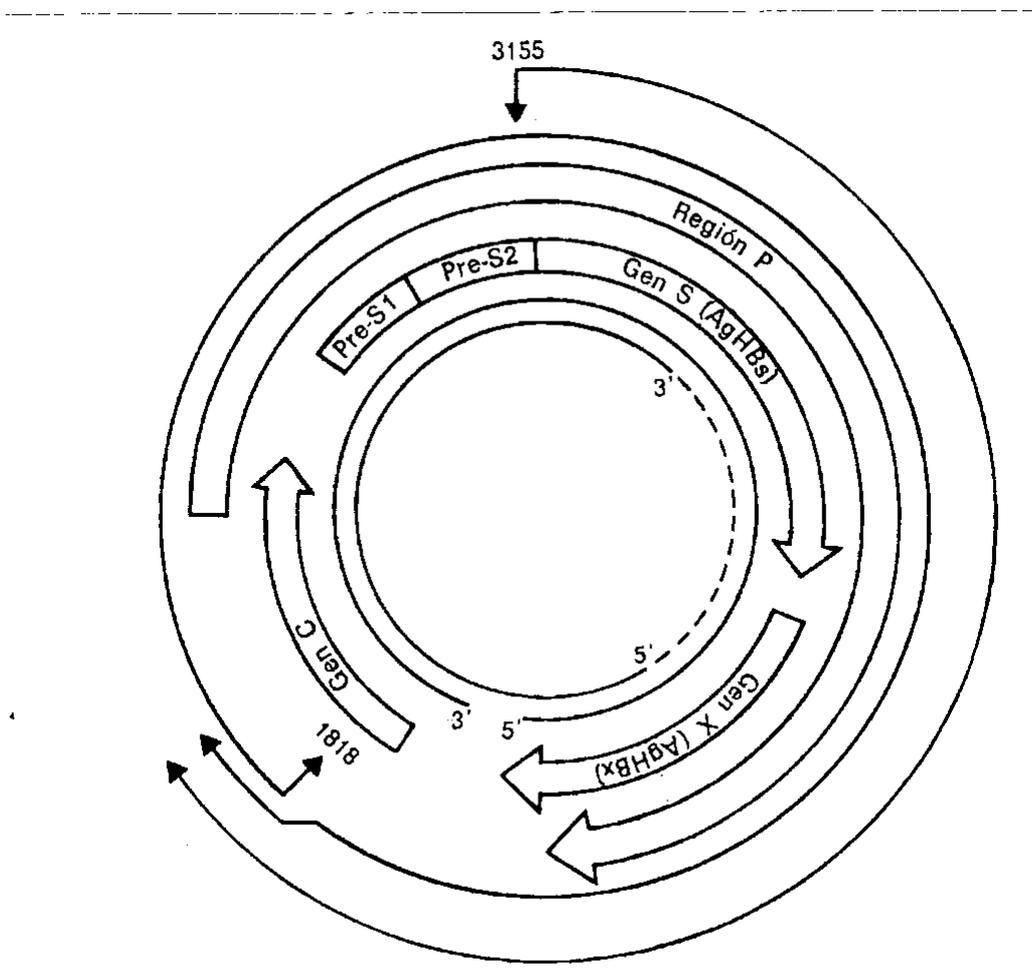


Figura nº 3.-Representación genética del virus de la hepatitis B

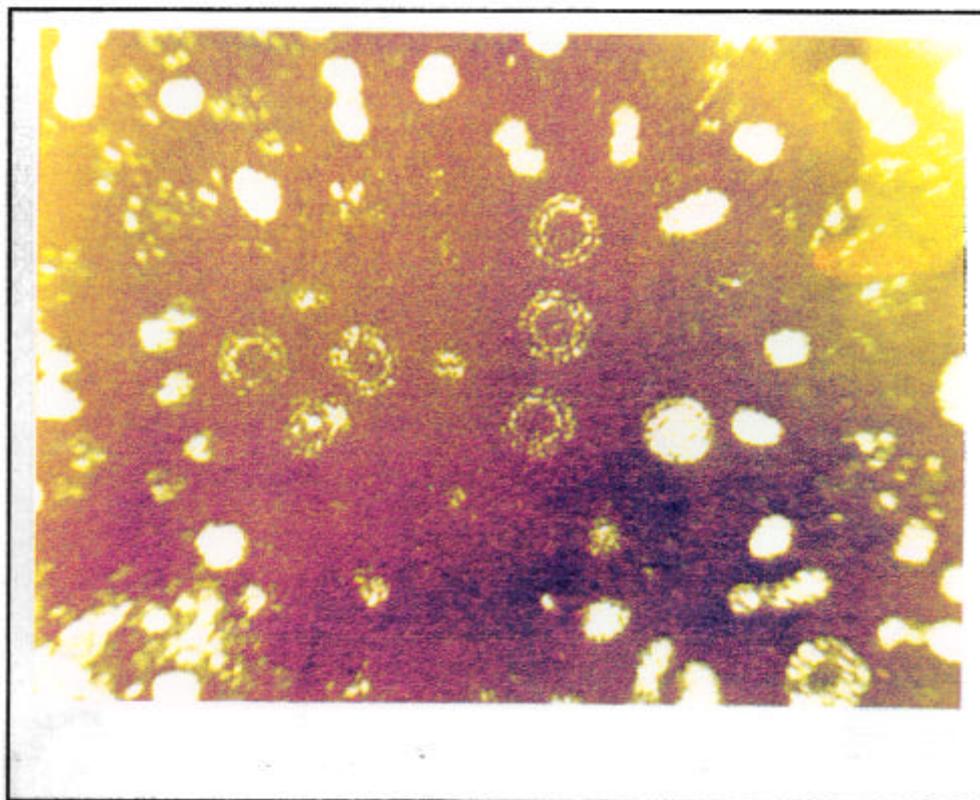


Figura nº 4.-Microfotografía electrónica de formas completas e incompletas del virus de la hepatitis B

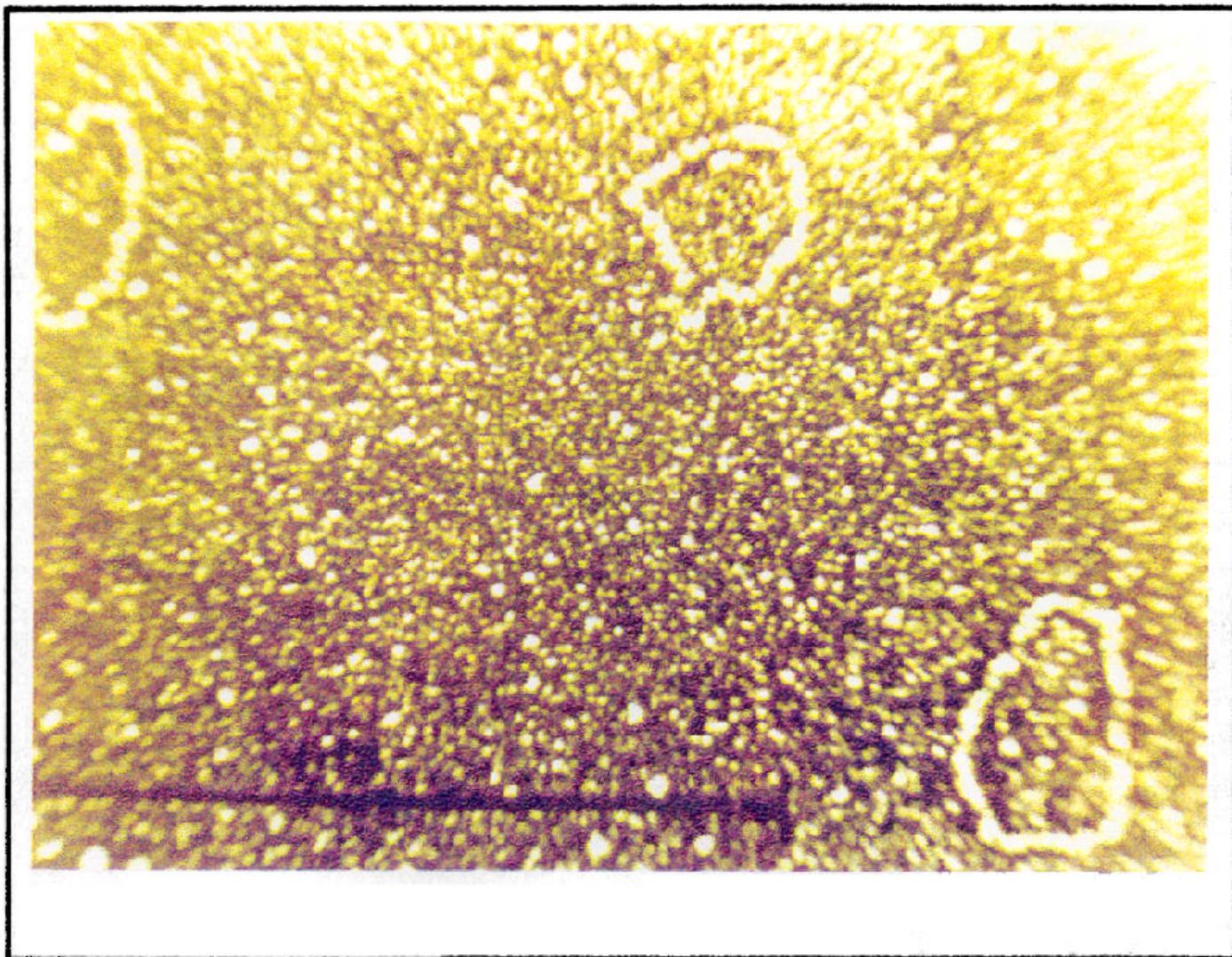


Figura nº 5.- Microfotografía electrónica de la partícula Dane

I.4.- REPLICACION VIRICA

Al ingresar el virus en la célula, el DNA circular relajado del virión se termina por cerrar guardando la morfología circular. De ésta manera actúa de molde para la transcripción viral. Se producen transcripciones de RNA con mayor longitud que el propio genoma, y otras más pequeñas para actuar de RNAm, a partir del que las proteínas virales son traducidas.

El DNA viral también se encuentra integrado en el DNA celular.^{25,26} El mecanismo de integración en la célula no está del todo claro, ya que esta familia de virus no codifica la enzima integrasa como ocurre en los retrovirus.

La infección por el virus determina dos fases en el parasitismo celular:

- a) fase de replicación activa
- b) fase no replicativa o fase de integración

La fase de replicación activa produce gran cantidad de viriones y formas incompletas a la sangre y se detectan los marcadores típicos de la replicación: DNA viral, HBeAg, HBsAg, AchBcIgM (es en esta fase cuando se dan los mayores índices de infecciosidad).

En un momento determinado se produce la integración del genoma vírico en el genoma del hepatocito; es la fase de integración. No se ha podido determinar hasta que punto se integra el genoma vírico en las células hepáticas, ni si la integración ocurre en todas las células. Tampoco se conoce de que manera se produce la integración del DNA viral en el DNA celular. Se sabe que la integración impide que se produzca la replicación vírica desde el DNA celular y que sólo es posible codificar las proteínas de superficie porque el gen que lo determina está indemne. El hepatocito fabrica HBsAg en grandes cantidades, pero no se producen viriones, no constituyendo este estado una probada infecciosidad. En la fase replicativa, cuando se detectan en la sangre viriones o partículas completas, se ha podido infectar a voluntarios humanos o chimpancés, sólo con unas gotas de una dilución 1/100.000. Por el contrario, en la fase no replicativa, se ha experimentado lo mismo pero con 1 ml de sangre sin diluir, no obteniéndose infección.

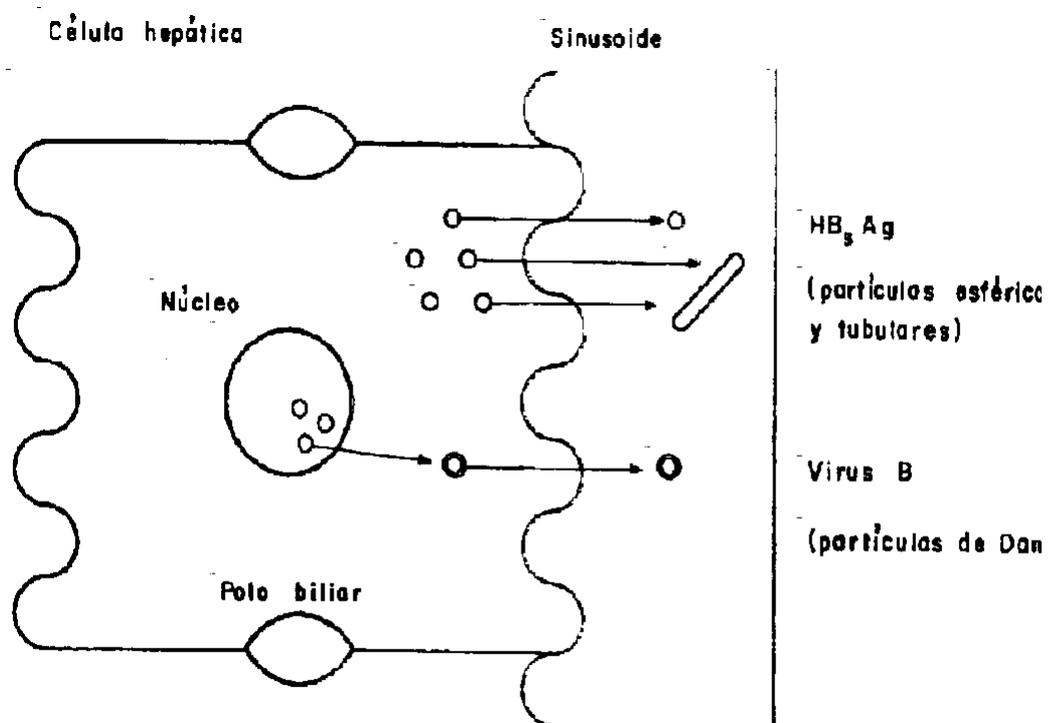


Figura nº 6.-Dibujo esquemático de la célula hepática parasitada por el virus de la hepatitis B

I.5.- MARCADORES SEROLOGICOS DE LA INFECCION POR EL VHB

El HBsAg, antígeno de superficie aparece en el suero alrededor de los 30 a 60 días tras la exposición vírica, entre 2 a 6 semanas antes de que se presenten las primeras alteraciones bioquímicas,²⁷ constituyendo este momento un estado de intensa replicación viral; la presencia del HBsAg se mantiene durante un tiempo variable, entre 1 a 3 meses,²⁸ y abarca tanto la fase de incubación como la fase aguda de la enfermedad, o también, puede permanecer positivo de forma crónica desde muchos años a toda la vida, convirtiendo al paciente en portador crónico más o menos infeccioso.²⁹

El periodo de contagiosidad se encuentra entre 2 a 8 semanas antes de la presentación de la clínica, hasta 4 a 5 semanas después. La viremia alcanza grandes niveles de concentración en la fase aguda. Cuando no se cronifica la infección, el HBsAg se suele aclarar del plasma dentro de los primeros seis meses de la enfermedad, como norma general.

Como ya hemos descrito con anterioridad, el HBsAg se presenta formando parte de la estructura de partículas completas, así como de partículas incompletas. Existen varios determinantes antigénicos que van a posibilitar la existencia de subtipos virales. El principal determinante antigénico de grupo es el "a", y le siguen en importancia otros determinantes como son

“d,y,w,r”. Estos últimos determinantes actuarían como específicos de subtipos, mientras el “a”, sería común a todos ellos. Existen descritos otros determinantes menos comunes como son el “j,k,q,y,x,g “. El determinante “a”, tiene capacidad inmunógena para todos los subtipos, mientras que los otros determinantes parece que sólo la tienen de forma específica.

El HBeAg es un producto de degradación del antígeno del core de la nucleocápside viral.³⁰ Su presencia representa un estado de máxima replicación vírica³¹ y máxima actividad DNA polimerasa. Se detecta en sangre justo después de la aparición del HBsAg y desaparece antes de la desaparición del mismo. La formación de anticuerpos anti-HBeAg junto con la no detección del antígeno es un buen índice de adecuada y deseable evolución de la enfermedad.

Para el anticuerpo anti-core, anti-HBc, se pueden determinar dos tipos de anticuerpos: IgG e IgM,³² contra el antígeno core de la nucleocápside.³³ Habitualmente se ensayan con fines diagnósticos los anticuerpos totales (IgG e IgM) y los IgM aislados. Su positivización se produce poco tiempo después del HBsAg en la infección aguda. Gracias a que podemos detectar los IgM es posible investigar el momento evolutivo de la infección. Estos anticuerpos pueden permanecer positivos hasta 6 a 7 meses después de la

infección en los casos de buen curso.³⁴ Se han descrito casos en que este periodo es mayor, así como en situaciones de hepatitis crónica.

Los de tipo IgG son los anticuerpos contra el VHB cuya positividad permanece más tiempo tras haber padecido la enfermedad. Se pueden encontrar muchos años después de la curación, y permanecen detectables en las hepatitis crónicas o en los portadores sanos. Es un marcador muy útil en los estudios epidemiológicos ya que nos habla de hepatitis pasada en ausencia de otros marcadores. Pueden presentar reacción cruzada con la infección por el virus de la hepatitis C. El anticuerpo anti-core es el único que permanece positivo en el período de ventana que se produce cuando se negativiza el HBsAg y aún no se ha positívizado el anti-HBs en el ataque agudo.

El antígeno del core (HBcAg), sólo se detecta en la célula hepática por métodos inmunológicos de tinción inmunofluorescente,³⁵ y en el interior de la partícula de Dane tras tratamientos con detergentes, no siendo posible encontrarlo libre en el plasma. Por lo tanto, el HBcAg no constituye un marcador rutinario para el estudio de la hepatitis B.

El anticuerpo anti e (anti-HBe) constituye el siguiente marcador por orden cronológico de aparición. Clínicamente constituye un signo de tendencia a la

curación y de buen pronóstico, su negativización nos indica la no replicación viral. La seroconversión a anti-HBe puede coexistir con la presencia de HBsAg, que si bien no significa la curación total, sí indica menos agresividad y producción de partículas incompletas, lo que manifestaría un estado de portador crónico sano o un estado de hepatitis crónica persistente, pero no activa.

La aparición del anticuerpo frente al antígeno de superficie (anti-HBs) marca el éxito del huésped frente a la patogenicidad del virus, la curación y el restablecimiento y, posiblemente, salvo circunstancias muy especiales, supone inmunidad duradera frente al mismo serotipo del virus de la hepatitis B. Es posible que con el paso de los años los títulos de éste marcador decaigan, e incluso no se detecten por los métodos actuales, lo que no indica desprotección frente a la infección, ya que se activa una respuesta anamnésica muy efectiva en cuanto se den las circunstancias para la invasión viral del organismo por el mismo virus. También es el marcador que se encuentra en casi todas las personas vacunadas contra el VHB así como en aquellas a las que se les ha administrado inmunoglobulina específica anti VHB.

La aparición o ausencia del anti-HBs puede suponer tres supuestos clínicos:

a) positivización de anti-HBe y anti-HBs y negativización de los antígenos HBsAg y HBeAg con restablecimiento y curación.

b) positivización del anti-HBe y ausencia del anti-HBs con negativización del HBeAg y permanencia del HBsAg durante un tiempo superior a seis meses lo que significa hepatitis crónica persistente o portador crónico sano.

c) ausencia de seroconversión a anti-HBe y anti-HBs y permanencia de los antígenos HBsAg y HBeAg durante más de seis meses lo que implicaría hepatitis crónica activa.

La determinación del DNA viral y la DNA polimerasa constituyen marcadores específicos e inequívocos de replicación. El DNA viral se usa tanto para diagnóstico como para el seguimiento y efectividad del tratamiento con interferón al cuantificar las partículas replicativas. Su disminución cuantitativa puede indicarnos mejoría y tendencia a la curación de la hepatitis B, o por el contrario, ser un indicio de infección por virus delta, supuesto que habría que investigar.

La DNA polimerasa se encarga de completar la cadena S del DNA vírico al inicio de la replicación del virus, por lo tanto su presencia en altas concentraciones va a indicar un alto nivel replicativo del virus. Es muy útil en

los tratamientos antivíricos que precisamente tratan de disminuir la replicación inhibiendo a la DNA polimerasa.

Estado de infección	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc		HBeAg
			IgG	IgM	
Período de incubación tardío de la hepatitis B	-	-	-	-	-
Hepatitis B aguda	-	-	+	+	-
Hepatitis B aguda HBsAg negativa	-	-	+	-	-
Portador sano de HBsAg	+	-	+++	+0-	-
Hepatitis B crónica	+	-	+++	+0-	+
Infección por HBV en el pasado reciente	+	++	++	+0-	-
Infección por HBV en el pasado distante	+	+0-	+0-	-	+
Vacunación reciente para HBV	+	++	-	-	-

Tabla nº 1.-Serología del virus de la hepatitis B en diferentes momentos de la infección.

I.6.- BREVE RECUERDO DE LA CLINICA DE LA HEPATITIS AGUDA

Etiología

Es difícil distinguir por la clínica la etiología de una hepatitis aguda. Los principales procesos hepáticos inflamatorios agudos provocados por virus poseen una semiología y sintomatología similar. Si fuéramos capaces de

adivinar el momento y la forma de la exposición al virus, nos acercaríamos a la posibilidad de emitir una aproximación etiológica de la enfermedad. El tipo exacto de hepatitis sólo puede ser confirmada mediante pruebas serológicas.

Los agentes etiológicos que producen un cuadro de hepatitis viral agudo donde el compromiso orgánico es casi exclusivamente hepático son seis:

- 1.-Virus de la hepatitis A
- 2.-Virus de la hepatitis B
- 3.-Virus de la hepatitis C
- 4.-Virus de la hepatitis D
- 5.-Virus de la hepatitis E
- 6.-Virus de la hepatitis G

En nuestro medio podemos encontrarnos con otros dos agentes virales que provocan necrosis e inflamación hepática, aunque generalmente más leve que estas anteriores, y corresponden al virus de Epstein-Barr (EBV) causante de la Linfomononucleosis infecciosa, y el Citomegalovirus (CMV). La hepatopatía que se produce en estas viriasis son secundarias en el contexto general de la enfermedad primaria, estando muy indicado el tenerlas presente en la práctica diaria. En nuestras latitudes es más rara la presentación de una viriasis muy particular que produce afectación

poliorgánica con una hepatitis que puede llegar a ser de carácter grave: la Fiebre Amarilla (YFV). Por último, también podemos encontrar un cierto grado de inflamación y necrosis hepática en las afecciones causadas por los siguientes virus:

- 1)Virus Coxsakie B
- 2)Virus del sarampión
- 3)Virus varicela zoster
- 4)Virus herpes simplex
- 5)Adenovirus

Clínica

La presentación clínica de una hepatitis vírica oscila entre la ausencia de sintomatología y padecimiento subclínico, a una insuficiencia hepática aguda (hepatitis fulminante). Dependiendo del tipo de virus es más frecuente una presentación que otra. La insuficiencia hepática aguda con hepatitis fulminante es más frecuente con los virus B y D, pero no excluye totalmente al virus A (a pesar de su conocida benignidad) ni al virus C, y además es necesario tomar en consideración la especial predilección que posee el virus de la hepatitis E para provocar hepatitis fulminante en mujeres gestantes en el tercer trimestre del embarazo.

Podemos distinguir cuatro periodos en la presentación clínica de las hepatitis:

- a)Periodo de incubación
- b)Periodo preictérico
- c)Periodo ictérico
- d)Periodo de convalecencia

a)El periodo de incubación oscila en un intervalo de 15 a 45 días con una media de 21 días para la hepatitis A, entre 30 a 180 días con una media de 65 para la hepatitis B, entre 15 a 150 con media de 55 para la hepatitis C, 15 a 60 días con media de 42 para la hepatitis E, y por último no se ha establecido para la hepatitis D, ya que se supone que coincide con la hepatitis B. La hepatitis G, como ya hemos mencionado anteriormente es de incorporación muy reciente, desconociéndose muchos aspectos del virus y de la clínica, aunque diversos trabajos nos hablan de su bajo poder patógeno.^{36,37}

b)Periodo preictérico

Se presenta un cuadro de instauración lenta e insidiosa, con sintomatología inespecífica, astenia, anorexia, malestar, puede aparecer fiebre, dolor sordo en hipocondrio derecho, y vómitos.

La ictericia aparece en el 19,9% de las hepatitis agudas de tipo B, siendo el 50% de ellas sin sintomatología. Las formas sintomáticas pero anictéricas constituyen el 30% y las formas fulminantes el 0.1%. Así, en el 80% de los casos de hepatitis B encontraremos bien ausencia de sintomatología, es decir enfermedad subclínica, o bien con una sintomatología inespecífica que puede ser confundida con una viriasis común.

c)Periodo ictérico

La ictericia y la coluria son los síntomas predominantes en esta fase. Puede inclusive mejorar subjetivamente la sintomatología preictérica; es posible un cierto grado de acolia, (heces sin color, blanquecinas), que nos habla del carácter obstructivo del proceso.

En esta fase llega al máximo el aumento de las transaminasas séricas. Se produce la elevación desde el período preictérico y constituye un arma diagnóstica de incalculable valor. La anormalidad oscila entre 8 veces el valor normal de dichas enzimas hasta varias decenas. Predomina la concentración mas alta de ALT sobre la AST debido a su mayor especificidad de órgano. El resto de las enzimas hepáticas, GGT y Fosfatasa alcalina pueden estar ligeramente elevadas.

El resto de los exámenes de laboratorio hepáticos como son la protrombinemia, proteínas totales, albúmina, plaquetas y electroforesis de proteínas, no tienen porqué encontrarse muy alterados en el curso de una hepatitis aguda sin complicaciones.

En el caso del fracaso hepático agudo, más asociado a la hepatitis B y D que a cualquier otra, se produce una encefalopatía acompañada de insuficiencia hepática, a partir de la octava semana después del comienzo del periodo icterico, y se cree que está relacionado con una respuesta inmunológica anormalmente acrecentada por parte del organismo. Se producen alteraciones en la conciencia con somnolencia, estupor, euforia, y pueden terminar en coma profundo. Esta clínica neurológica en combinación con el alargamiento del tiempo de protrombina y la rápida elevación de la bilirrubina, nos pone de manifiesto que el paciente está entrando en una situación de insuficiencia hepática con encefalopatía. Las hemorragias digestivas, la sepsis, insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal son las causas de la muerte. No sobreviven más del 20% de los pacientes.

d)Periodo de convalecencia

Desaparece la sintomatología, siendo el malestar general el último síntoma en desaparecer; asimismo desaparece la ictericia, aunque pueden existir

recidivas. Se normalizan las alteraciones bioquímicas. El HBsAg desaparece por lo general en el plazo de seis meses desde el comienzo de la enfermedad, el antiHBc de tipo IgG permanece positivo por muchos años, no así el IgM que se negativiza en 6-7 meses. El anticuerpo contra el HBsAg se positiviza y puede mantenerse durante varios años, o por el contrario desaparece, no suponiendo esto indefensión a nuevas infecciones virales del VHB. No se han descrito nuevas infecciones por el mismo virus en personas con su sistema inmunológico indemne. La hepatitis B deja inmunidad duradera a pesar de presentar negativo el anti-HBs, y está aún por demostrarse la vulnerabilidad al virus en el estado post-vacunal con bajos títulos de anticuerpo y con el paso de los años.

I.7.- PATRONES SEROLOGICOS DE RESPUESTA A LA INFECCION

a) Infección autolimitada HBsAg positivo

Es la forma de presentación más común del adulto. Pueden no desarrollar clínica, y las enzimas hepáticas sufren una discreta elevación (aproximadamente en el 80% de los casos). Se pueden detectar los antígenos HBsAg y HBeAg positivos durante un breve espacio de tiempo y a

títulos bajos. Los anticuerpos antiHBs y antiHBc también se positivizan en su momento.

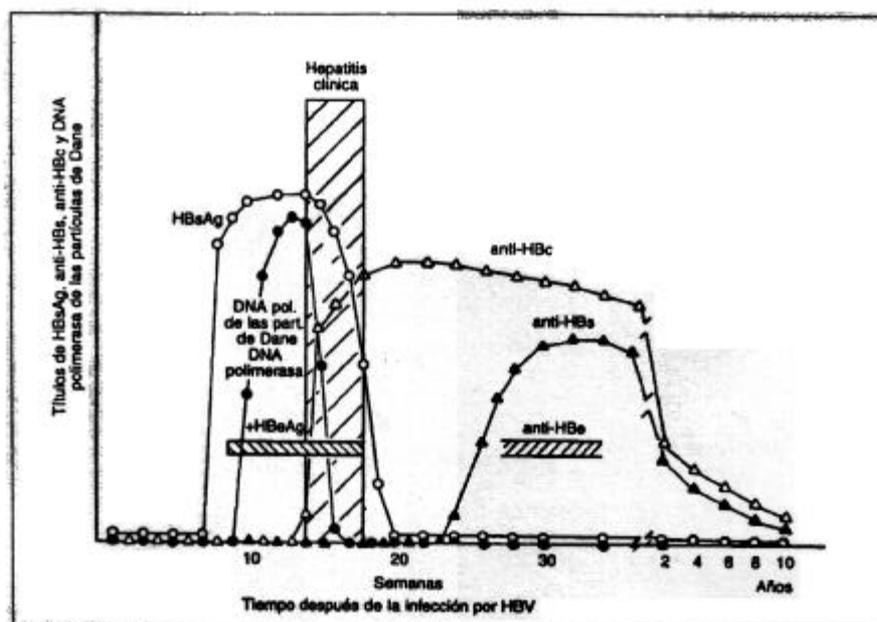


Gráfico nº 1 .- Evolución de los marcadores serológicos en una infección autolimitada HbsAg positivo.

b) Infección autolimitada con HbsAg negativo

Se cree que un porcentaje importante (23%) de infecciones primarias autolimitadas no positivizan nunca el HbsAg, pero en cambio, si lo hacen con los anticuerpos (antiHBs y antiHBc). Suelen ser asintomáticas y también elevan discretamente las transaminasas hepáticas.

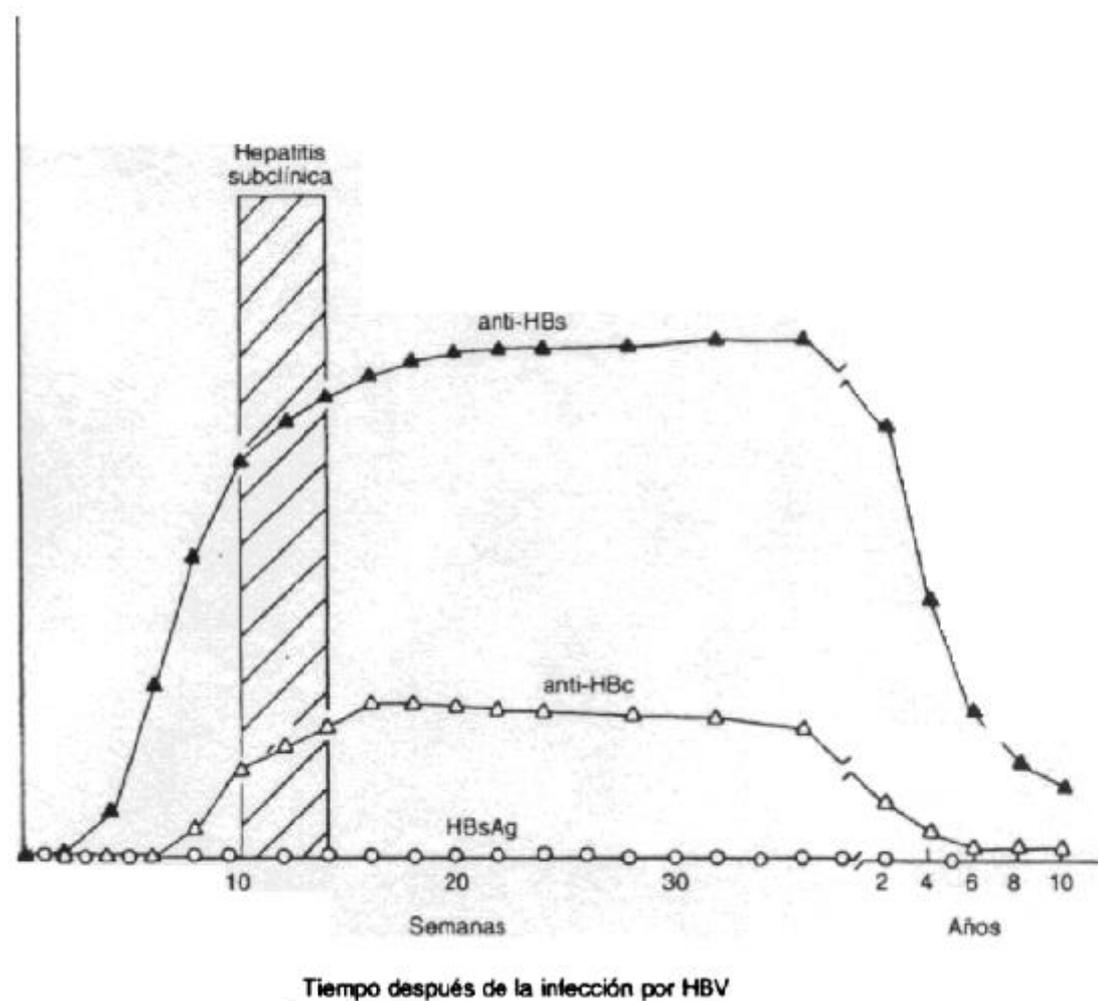


Gráfico n° 2.- Evolución de los marcadores serológicos en una infección autolimitada con HbsAg negativo

c) Infección crónica con HBsAg positivo

El VHB posee unas características muy particulares que inciden de un modo muy contundente en el desarrollo de la enfermedad:

c1.- Contagiosidad

Durante la infección aguda y crónica se producen concentraciones muy altas de viriones infectantes que invaden la sangre y prácticamente todos los líquidos biológicos del paciente facilitándose de esta manera mecanismos de transmisión altamente efectivos y que aún no llegamos a conocer del todo (p.ej. transmisiones intrafamiliares).

c2.- Cronicidad

Dependiendo del sistema inmunitario del huésped, este virus puede instalarse en el genoma del hepatocito produciéndose altos niveles de replicación y de presencia en el organismo, constituyendo al paciente en portador, gran reservorio y fuente de infección de la hepatitis B. La posibilidad de cronificarse una infección es inversamente proporcional a la edad: 70-90% en el recién nacido y niños menores de 6 años, 6-10 % en edades superiores a los 6 años y en adultos.

c3.- Oncogenicidad

El virus de la hepatitis B es el segundo agente cancerígeno mundial después del tabaco, y la primera causa de cirrosis hepática. Ocasiona hasta el 80% de los cánceres primarios de hígado.³⁸

La evolución de una hepatitis B aguda a su forma crónica puede desembocar en las complicaciones, o situaciones más graves de ésta infección después de la hepatitis fulminante. Alrededor de un 10% de todas

las infecciones por el VHB se cronifican (HBsAg positivos), y se desarrollan las siguientes entidades nosológicas:

- 1) Estado de portador sano
- 2) Hepatitis crónica persistente
- 3) Hepatitis crónica activa

Tanto la hepatitis crónica persistente como la activa pueden desarrollar cirrosis hepática y/o hepatocarcinoma. Se ha observado que la infección crónica es más frecuente en las personas que han padecido una infección subclínica o asintomática.

Estos tres estados de infección crónica pueden coexistir con marcadores de replicación vírica, (detección en suero de HBsAg, anti-HBc, HBeAg, DNA viral y DNA polimerasa), o simplemente con la presencia de formas tubulares y esféricas de HBsAg (detección en suero de HBsAg, anti-HBc, antiHBe y negativización para los marcadores de replicación vírica, HBeAg, DNA viral y DNA polimerasa). Se considera una infección crónica cuando el HBsAg se mantiene positivo más allá de seis meses.

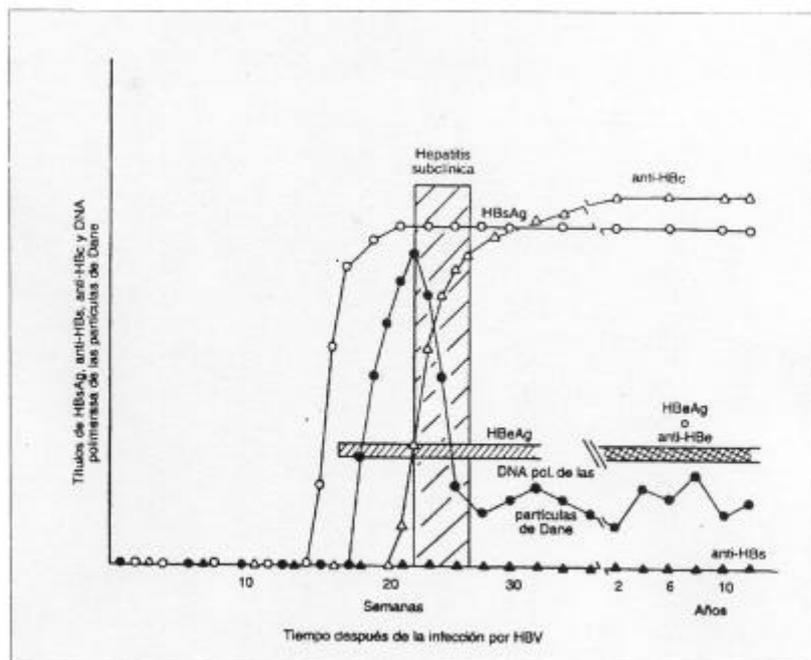


Gráfico n° 3.- Evolución de los marcadores serológicos en una infección crónica persistente

d) Infección crónica con HBsAg negativo

Se ha descrito la a presencia de infección crónica

y activa, con HbsAg no detectable por las técnicas actuales más sensibles,³⁹ aunque no existen demasiadas referencias bibliográficas de ésta posibilidad.

Las técnicas serológicas y biológicas en general tienen un tope en la detección mínima del analito que se busca, es el límite de detección; para el HBsAg tanto por RIA como EIA la sensibilidad y el limite de detección no es total. La sensibilidad puede llegar al 80-85% y el límite de detección es de

alrededor de 0.4 ng/ml dependiendo del reactivo. Es conocido que a pesar de realizar el análisis sistemático a todas las unidades que se extraen en un Banco de Sangre, existe la posibilidad aunque lejana de transmitir una infección vírica. La explicación de éste hecho, sería la existencia de una infección crónica activa (antiHBc muy positivo) con HBsAg negativo.

I.8.-INMUNIDAD POST-INFECCION AL VHB

Después de una infección por el VHB permanecen positivos los anticuerpos contra el antígeno core y contra el antígeno de superficie por mucho tiempo. Es sabido que el padecimiento de una infección por éste virus confiere inmunidad duradera al menos para el mismo subtipo. Los anti-HBs pueden negativizarse con el tiempo⁴⁰ después de la infección natural e incluso después de la vacunación.

Se han descrito segundas infecciones por un VHB de diferente subtipo con anti-HBs positivo.⁴¹ El hecho de que el anti-HBs se negativice y el anti-HBc continúe positivo después de una infección natural, insta a pensar en la participación de éste anticuerpo con actividad neutralizante ante una nueva infección por el virus. Se han realizado experimentos con chimpancés, vacunando con “antígeno core” sintetizado mediante técnicas de ingeniería

genética, obteniéndose resultados que evidencian inmunidad protectora contra la infección por el VHB.⁴² De cualquier manera, el hecho de haber padecido una infección natural del VHB confiere inmunidad al menos para el mismo subtipo para toda la vida, salvo concurrencia de enfermedades o situaciones clínicas de inmunodeficiencia.

I.9.- EPIDEMIOLOGIA

Con fecha de hace 10 años (1988), la organización mundial de la salud publicaba los siguientes datos:⁴³

- a) Más de 1000 millones de personas en el mundo habían padecido hepatitis B
- b) Más de 280-300 millones de personas eran portadores crónicos del virus
- c) Más de 50 millones de personas se infectaban por el VHB cada año
- d) Cada año nacen 1.3 millones de niños que morirán como consecuencia de una infección por el virus de la hepatitis B
- e) Habían aproximadamente cinco millones de portadores del virus en Europa
- f) Se estimaba una incidencia anual de 700.000 casos de hepatitis B en Europa

En función de la prevalencia y atendiendo al nivel de portadores se distinguen tres niveles de endemidad: alta, media y baja.

a) Endemidad alta: Se considera una zona de alta endemidad cuando el índice de portadores se encuentra entre un 7 y 20 %. Estos niveles se presentan en el Sudeste asiático, China, Africa subsahariana, cuenca del Amazonas, y franja del Polo Norte que incluye al norte de Alaska y norte de Groenlandia.

b) Endemidad media: índice de portadores entre el 2 y el 7%. Area mediterránea, Africa suprasahariana, Asia Central, India, Ceilán, Arabia, Centro y Sudamérica.

c) Endemidad baja: índice de portadores inferior al 2%, Norteamérica, Canadá, Norte y Centroeuropa, y Australia.

Bruguera ⁴⁴ en el año 92 se basa en la prevalencia de portadores crónicos en la población general junto con la tasa de hepatitis B clínicas, para realizar una aproximación a la incidencia anual en España. Utiliza un cálculo matemático similar al de un estudio realizado en Francia (bajo la justificación de un mejor sistema de vigilancia epidemiológica existente en el país vecino).

La prevalencia de portadores en Francia se calcula en un 0.5%, y la incidencia anual calculada de Hepatitis B con clínica, (ictéricas), es de 10-15 casos por 100.000 habitantes. Aceptando una prevalencia de portadores en España del 1.0%, y extrapolando al doble, obtendríamos en nuestro país una incidencia anual de 20-30 casos por 100.000 habitantes de hepatitis diagnosticadas por la clínica. Teniendo en cuenta que las hepatitis con clínica son el 20% de las totales, es decir, 1 de cada 5, tendríamos que multiplicar por éste factor para ajustar un poco más a la realidad; así la incidencia anual de hepatitis B sería en España de 100-150/100.000 habitantes, y de 40.000 a 60.000 el total para toda la población del país.

Esta incidencia calculada no estaba muy lejos de la realidad cuando se contrastaba con los casos declarados en los años 86, 87, y 88: 44.400, 32.380 y 25.017 respectivamente. De igual forma se observaba una disminución paulatina que coincide con los primeros años de la comercialización de la vacuna, y la irrupción del VIH en la sociedad, teniendo más probabilidades éste último virus de ser el culpable de la disminución de dicha incidencia, ya que la vacunación en los primeros años sólo se limitó a determinados colectivos de riesgo y es de todos conocido que no contribuyó de forma sensible a la disminución de la prevalencia del VHB.

.9.1.- CADENA EPIDEMIOLÓGICA

I

I.9.1.1.-Reservorio y fuente de infección

El único reservorio y fuente de infección importante del virus lo constituye el propio ser humano. Algunos primates también pueden padecer la infección por los mismos mecanismos que el hombre, aunque éste hecho no parece que juegue un papel importante en la transmisión, lo que constituye un hecho de gran trascendencia, ya que si algún día llegamos a controlar la infección en la especie humana, se podría conseguir la erradicación de ésta enfermedad de la faz del planeta, como anteriormente ocurrió con el virus de la viruela. Se han realizado marcadores del VHB (HBsAg y anti-HBs) en orangutanes, gibones, monos verdes, babuinos, macacos, y chimpancés, resultando positivos tanto para el HBsAg como para su anticuerpo, sin poderse dilucidar si la infección ocurrió en el hábitat natural de los simios o fue transmitida por los hombres una vez en cautividad.⁴⁵

Según estudios realizados en España en donantes de sangre y gestantes, la seroprevalencia de portador del VHB (HBsAg positivo) durante los años 80 se inclinaba a favor de personas que residían en áreas urbanas (1.3% en banco de sangre), frente a las que pertenecían a zonas rurales (0.6%).⁴⁶ En otro estudio realizado en la isla de Lanzarote, la seroprevalencia de algún marcador del VHB corresponde a un 11.7% en la capital, frente a un 5.5% en

zonas rurales.⁴⁷ Se explicaban éstas diferencias por el aumento de factores de riesgo en las áreas urbanas con respecto a las zonas rurales: mayor promiscuidad sexual, mayor uso de droga intravenosa, mayor hacinamiento en las zonas urbanas.

	<i>HBsAg en suero</i>	
	<i>Prevalencia (%)</i>	<i>Cualquier marcador* %</i>
Visitantes o inmigrantes de áreas geográficas endémicas altas para HBV	10-20	70-85
Nativos de Alaska	5-15	40-70
Pacientes de instituciones para discapacitados mentales	10-20	35-80
Drogadictos por vía parenteral que comparten agujas	5-10	60-80
Hombres homosexuales	4-8	35-80
Contactos domésticos de individuos HBsAg-positivos	3-6	30-60
Pacientes en hemodiálisis	3-10	20-80
Trabajadores médicos, odontológicos y de laboratorio con exposición a sangre	1-2	15-30
Población carcelaria	1-8	10-80
Heterosexuales con múltiples parejas sexuales	0,5	5-20
Trabajadores de asistencia de la salud sin contacto frecuente con sangre	0,3	3-10
Población general de los Estados Unidos		
Negros	0,9	14
Caucásicos	0,2	3

Tabla nº2.- Seroprevalencia del VHB en diferentes grupos de riesgo y en población general.

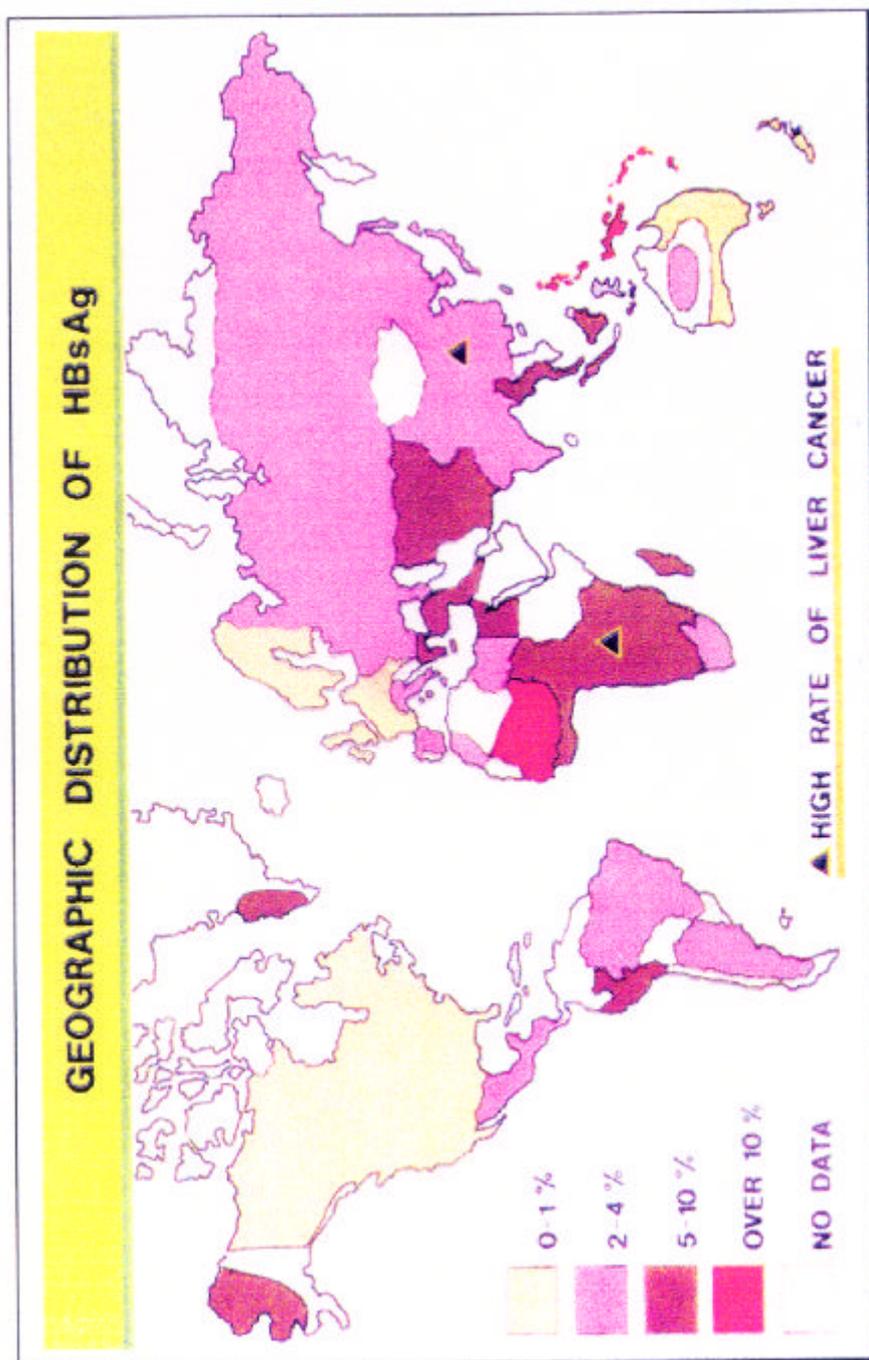


Figura nº 7.- Distribución geográfica mundial del VHB

I.9.1.2.- Mecanismos de transmisión

La infección por el VHB se transmite en el hombre siguiendo dos patrones distintos:

a) .- Transmisión vertical o perinatal

b) .- Transmisión horizontal

a) .- Transmisión vertical o perinatal

Es la que tiene lugar desde una madre con antigenemia positiva a su hijo, durante el embarazo, en el momento del parto, o posiblemente a través de la leche materna o saliva.⁴⁸ La antigenemia puede ser ocasionada por una infección aguda o por una persistencia crónica del HBsAg. En el primer caso, la edad del embarazo parece que juega un papel importante en el éxito de la transmisión.⁴⁹ Si ocurre durante los 2 primeros trimestres, la posibilidad de paso del virus al niño se establece en un 7-25%, mientras que si es durante el tercer trimestre es de un 60-70%. Esta vía de transmisión es de gran importancia en las regiones de la Tierra con alta endemicidad. En Taiwan se ha registrado que un 40-50% de las infecciones crónicas fueron adquiridas por la vía madre a hijo.⁵⁰ Merece la pena insistir en que la incidencia de portadores crónicos como consecuencia de infección neonatal, perinatal o antes de los seis años llega a ser del 90%.

Lógicamente la capacidad de transmisión no es la misma en una madre con replicación viral intensa (HBeAg, DNA o DNA polimerasa positivo) que en otra con replicación viral mínima (HBsAg positivo, HBeAg negativo y antiHBe positivo).

b).- Transmisión horizontal

Es el tipo de transmisión más común. Es la que se produce de persona a persona por vía parenteral, percutánea o a través de las mucosas por contacto con sangre, sémen, saliva, u objetos contaminados (material sanitario, agujas de tatuajes, perforación de las orejas ó ADVP que comparten jeringuillas). La vía sexual es importante y ocurre tanto en contactos homosexuales masculinos como heterosexuales. En el grupo de los homosexuales ha sido una viriasis muy prevalente, lo que se explica por la alta promiscuidad existente entre ellos.⁵¹ De la misma forma, se registran niveles altos de infección entre las prostitutas.⁵² Es necesario la existencia de pequeñas soluciones de continuidad en las mucosas genitales para la entrada del virus en el organismo.

Sólo se ha podido registrar de forma experimental la transmisión del virus a través de sangre, sémen y saliva^{53,54} a pesar de que la detección del HBsAg en otros humores biológicos ha sido positiva: orina, lágrimas, leche materna, fluidos vaginales, liquido sinovial, heces.

En los trabajadores sanitarios la introducción de material infeccioso por vía oral supone una vía más de transmisión. Se realiza fundamentalmente en laboratorios, donde el pipeteo se puede llevar a cabo por boca con la posibilidad de ingerir productos orgánicos altamente infecciosos, procedentes de enfermos agudos o crónicos.⁵⁵ No está claro a que nivel del tubo digestivo se produce el ingreso del virus en el organismo, lo que si está claro, es la escasa o ninguna importancia que posee ésta vía de infección, desde el punto de vista epidemiológico, para la población general, es decir, no sanitaria.

Se ha evidenciado la presencia del virus en chinches y mosquitos. La transmisión a los seres humanos por éstos insectos es muy poco probable y no existen trabajos que justifiquen éste mecanismo de transmisión.

Concentración del virus de la Hepatitis B en líquidos corporales		
Alta	Moderada	Baja/No Detectable
sangre	semen	orina
suero	fluido vaginal	heces
exudado herida	saliva	sudor
		lágrima
		leche materna

Tabla nº 3.- Diferente concentración del VHB en diversos líquidos orgánicos

I.9.1.3.-Sujeto susceptible y grupos de riesgo

La generalidad de la población humana es susceptible a la infección, pero en determinadas personas el riesgo es más elevado por condicionantes de tipo profesional, infección intrafamiliar, padecimientos de enfermedades susceptibles de recibir sangre y hemoderivados, hábitos sexuales o adicción a drogas por vía parenteral.

Es de especial relevancia los niveles de infección por vía parenteral que se registran en los trabajadores sanitarios. Es un hecho admitido que existe mayor prevalencia de hepatitis B en la población sanitaria que en la población no sanitaria,^{56,57} y que existen unos factores que aumentan el riesgo de adquirir la infección. Por ello ha sido considerada una enfermedad profesional (Decreto 1995/1978 12 Mayo, BOE 25 de mayo de 1978), constituyendo un grupo de riesgo particular.

El mayor contacto con la sangre y fluidos biológicos, junto con la posibilidad de accidentes parenterales por punción con agujas, bisturíes y escarpelos, hacen que la hepatitis B pueda ser considerada en este grupo una enfermedad endémica y con factores que favorecen la transmisión bien claros y establecidos. La adquisición de la infección por accidente ocupacional sea por **pinchazo con aguja u otro objeto punzante contaminado** o por **contacto de la piel o mucosas con material biológico infectado** constituye el principal factor de riesgo para los trabajadores sanitarios. Se estima que la posibilidad de adquirir la infección por un pinchazo de aguja contaminada del VHB oscila entre 5%-43%, tornándose la probabilidad muy alta cuando la fuente es positiva para el HBeAg.⁵⁸ Dentro del riesgo que supone el pertenecer al grupo de trabajadores de la salud, podemos considerar otro factor de riesgo **el pertenecer a determinados**

servicios hospitalarios como son los servicios de: hemodiálisis, limpieza, servicios quirúrgicos, laboratorios, urgencias, y UCI's.

Así, en un estudio llevado a cabo en el Hospital Nuestra Sra. de Aránzazu ⁵⁹ (San Sebastián), la prevalencia global de algún marcador positivo previo a la vacunación de la hepatitis B (considerando marcador positivo las siguientes situaciones: HbsAg y antiHBc, antiHBc de presentación aislada, antiHBs acompañado del antiHBc) fue del 19.8 %, lo que significa que el 19.8 % de los sanitarios estudiados habían sido infectados por el VHB previamente al primer programa de vacunación. **Las áreas de trabajo** constituyen otro factor de riesgo para el padecimiento de la infección del VHB. Al analizar éstos trabajadores por áreas de trabajo, el departamento de Limpieza ocupa el primer lugar en prevalencia (27.7%), seguidos de Laboratorios (23.8%), Hemodiálisis (22.7%), Radiología (18.4%), Cirugía (18.3%) y Unidades Clínicas incluida Urgencias (14.8%). Hemos excluido un grupo denominado "otros" (personal de oficio, lavandería, etc.) que poseía un nivel de infección muy considerable (27.7%) por no encontrarse definida claramente el área de trabajo.

Al diferenciar la prevalencia de infección del virus de la Hepatitis B por **estamentos profesionales**, es el personal de limpieza (25.9%), seguidos del grupo "otros", (27.9%), constituido fundamentalmente por personal de

oficio y lavandería, ATS (20.6%), auxiliares de clínica (18.9%) y en último lugar los médicos (12.7%). Por lo tanto el pertenecer a un determinado estamento profesional parece influir sobre el riesgo para padecer la hepatitis B.

De igual forma se realizó un estudio de prevalencia previo a la campaña de vacunación en el Hospital 1º de Octubre en el año 1982,⁵⁹ y en una muestra de 696 sanitarios se encuentra un 20.4% de marcadores positivos para el VHB. En los años 1984, 1985, 1986 y 1987, se continúan los estudios de prevalencia serológica en el personal sanitario restante no vacunado, obteniéndose los siguientes datos respectivamente: 21.3%, 19.9 %, 18.0 %, y 19 %.

En el Hospital Clínico de Barcelona durante el año 1985 se lleva a cabo el primer estudio de prevalencia en personal de áreas de alto riesgo (Unidad de Transplante renal, Hemodiálisis, Banco de Sangre, Laboratorios, Urgencias, Cirugía, Hepatología y Enfermedades Infecciosas).⁵⁹ Se investigan los tres marcadores clásicos para la Hepatitis B (HBsAg, antiHBc y antiHBs) sobre un total de 972 trabajadores sanitarios con una positividad en 219, lo que supone un 22.6 % de infección para el virus.

La infección por el VHB constituye la viriasis de mayor incidencia y prevalencia adquirida por riesgos ocupacionales entre los trabajadores sanitarios. Al investigar la presencia de algún tipo de marcador para el VHB, el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) o el VHC (virus de la hepatitis C), entre los cirujanos de 21 hospitales americanos⁶⁰ de las especialidades de cirugía general, traumatología, obstetricia y ginecología, se encuentran marcadores positivos para el VHB en el 17 %. Por el contrario el VIH resultó positivo sólo en un individuo que no relató accidente ocupacional, y los anticuerpos contra el VHC se evidenciaron en el 0.9 %.

En el Hospital Universitario de Canarias (HUC) en el año 1985 se realizó screening de marcadores prevacunales a 441 trabajadores pertenecientes a áreas de alto riesgo. El resultado fue de 19.27% de marcadores positivos, indicativos de infección pasada, distribuyéndose la prevalencia por estamentos profesionales como sigue a continuación: Médicos 11.8% , ATS y Matronas: 23.1%, Auxiliares y Limpieza 22.7% (datos no publicados facilitados por el Servicio de Medicina Preventiva de dicho Hospital).

En función de los distintos productos orgánicos y de las diferentes vías de transmisión, se pueden diferenciar unos grupos de riesgo concretos:

a) .-Sangre y hemoderivados como producto infeccioso

Cuando la vía de transmisión es la sangre o derivados, todo contacto directo con estos productos supone una alta posibilidad de contaminación. Los receptores asiduos de sangre y hemoderivados (principalmente hemofílicos y enfermos renales sometidos a hemodiálisis), han sufrido en épocas anteriores una tasa de padecimiento de la infección marcadamente superior a la población general. Actualmente el cribaje serológico que se realiza en los Bancos de Sangre con técnicas inmunológicas de elevada sensibilidad, ha conseguido disminuir de manera eficaz los niveles de contaminación.

Las unidades de diálisis renal dentro de la lucha contra la hepatitis B y C, dividen los enfermos en portadores y no portadores. A los primeros se les dializa en zonas, máquinas y personal diferente que a los no portadores. Por otro lado, aunque en estos pacientes la respuesta inmunitaria es deficitaria, la inmunización activa consigue niveles de protección del 50-70% como se muestra en la Tabla nº 4.

El personal sanitario, como ya hemos comentado, constituye otro grupo de riesgo por ésta vía. Otro tipo de profesionales como los policías y personal de situaciones de emergencia como bomberos, salvamento y ambulancias, mantienen con frecuencia contacto con sangre lo que acarrea la posibilidad de inoculación del virus.

De igual forma los adictos a drogas por vía parenteral consiguen unos niveles de infección muy elevados, tanto de VHB del VHC como del VIH. Las hepatitis crónicas son muy frecuentes en éste grupo. El compartir jeringuillas sin los niveles más elementales de asepsia, desinfección e higiene, hacen de éste colectivo un grupo de elevado riesgo de infección.

b) .-Sémen y secreciones vaginales como producto infeccioso

Estudios de los CDC de Atlanta han demostrado que la promiscuidad sexual e historia antigua de ETS constituyen un factor de riesgo para la infección por el VHB. Las tasas de infección en poblaciones de homosexuales masculinos y prostitutas son francamente altas con respecto a la población general. Se sospecha que la vía de transmisión sea la sexual por medio del sémen y quizás las secreciones vaginales. Se ha sugerido la saliva ⁵⁴ como una causa posible de infección durante las relaciones sexuales por este mecanismo de transmisión, constituyendo una hipótesis válida, aunque no existen citas bibliográficas que estudien la hepatitis B y la homosexualidad femenina.

En resumen, podemos distinguir los siguientes grupos de riesgo:

- b.1.- Hombres homosexuales o heterosexuales con alta promiscuidad sexual

- b.2.- Mujeres con alta promiscuidad sexual (prostitutas)
- b.3.- Adictos a drogas por vía parenteral que comparten jeringuillas
- b.4.- Receptores de sangre y hemoderivados (hemofilia, talasémicos y leucémicos)
- b.5.- Enfermos de unidades de hemodiálisis
- b.6.- Personal e internos de instituciones cerradas: centros para disminuidos psíquicos, cárceles y orfanatos
- b.7.- Policías, bomberos y personal de organizaciones de salvamento y de primeros auxilios
- b.8.- Trabajadores sanitarios
- b.9.- Personal de centros de recepción de emigrantes y refugiados procedentes de zonas con alta endemicidad del VHB

I.9.2.- FACTORES DE RIESGO

La infección por el VHB está condicionada por determinados factores de riesgo tanto en población general como de riesgo. Pueden influir en la prevalencia: la edad, el sexo, profesión, años de servicio en el medio sanitario, áreas de trabajo, nivel sociocultural, y el pertenecer a zonas urbanas o rurales.

Que los niveles de seroprevalencia para el VHB son los más altos de entre las posibles infecciones víricas, de tipo ocupacional en trabajadores

sanitarios, da cuenta el trabajo realizado en el John Hopkins Hospital,⁶¹ con un 6.2 % (59/943) de antiHBc positivos de una muestra, donde el 77.2 % de los trabajadores encuestados habían sido ya vacunados. Se comparó con la prevalencia en los donantes de un Banco de Sangre local (1.8 %). Por el contrario, los anticuerpos contra el VHC resultaron ser un 0.7 % (7/943), sin diferencias significativas con las observadas en los donantes de sangre (0.4 %). Se estudiaron **el sexo, la edad**, la raza, el **estamento profesional, los años de servicio en el medio sanitario**, el haber sido previamente vacunado y los antecedentes de transfusión y hepatitis. Se observó que la prevalencia aumentaba a partir de los diez años de servicio en el medio sanitario. Al realizar el análisis univariante, resultó significativo de mayor seroprevalencia de macadores del VHB, el hecho de ser enfermera, el no estar vacunado de la hepatitis B y el pertenecer a la raza negra. Después del análisis multivariante, sólo el no haber sido vacunado estaba asociado independientemente con infecciones pasadas del VHB.

Un estudio epidemiológico realizado en Cataluña en los años 1991 a 1995 sobre casos declarados de Hepatitis B en la población general muestra que la seroprevalencia de la infección aumenta con **la edad** y con el **sexo masculino** (probablemente por mayor exposición de éstos a factores de riesgo de transmisión).⁶²

La prevalencia por **sexos** en trabajadores de la salud de una ciudad Brasileña mostró una tasa de infección total del 23.4%, distribuidos por sexos de la siguiente manera: hombres 29.4% y mujeres 21.1%.⁶³ Similares resultados se obtienen por Figueroa et al en trabajadores sanitarios donde de un 19.8% de marcadores positivos de la muestra total, se distribuían por **sexos** de la siguiente manera: 29% de los hombres frente al 18% de las mujeres⁶⁴. Por el contrario, otros autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas por **sexos** al estudiar la prevalencia de infección del VHB en personal hospitalario.⁶⁵

Las tasas de infección de la hepatitis B no se diferencian por la procedencia hospitalaria o extrahospitalaria de los sanitarios,⁶⁶ en un estudio realizado en personal de centros de asistencia primaria y de especialidades, la prevalencia fue del 18.8% en el total, y al estratificar por **estamentos**, los auxiliares de clínica constituían el 28.5% de marcadores positivos, siguiéndole enfermería con un 19.6% dentro de su grupo y por último los médicos con un 18.1%.

Asimismo, en éste mismo estudio, **los años de servicio, la edad,** los antecedentes de **accidentes ocupacionales parenterales**, se relacionaron directamente con la presencia de marcadores de hepatitis B pasada. Esta similitud en los índices de infección por el VHB en el medio hospitalario y

extrahospitalario podría ser explicado por el alto grado de movilidad profesional existente y el elevado volumen de pacientes/ida que se atienden en éstos centros primarios.

Si comparamos el riesgo de adquirir la hepatitis B de los trabajadores sanitarios al de la población general, de acuerdo a algunas estimaciones, los primeros tienen de cinco a diez veces más probabilidades de convertirse en portadores del virus que los segundos.⁶⁷ En un trabajo sociosanitario realizado en el año 1989 en la población general de Cataluña,⁶⁸ se pone de manifiesto que existe un umbral en la edad de 15 años al analizar la seroprevalencia de esta enfermedad. Los portadores del HBsAg en niños menores de 15 años suponían el 0.5 %, y en los mayores de esa edad ascendía al 1.7 %. De igual forma, el antiHBs correspondía a un 1.6 % en los primeros y a un 18 % en los segundos. Se evidenciaba un progresivo aumento de la prevalencia con: la **edad** a partir de los 15 años, con el **bajo nivel cultural**, con el pertenecer a **áreas urbanas** y con **la población no original de Cataluña**.

Ribero ML,⁶⁹ al estudiar la prevalencia de HBV en estudiantes de odontología y profesionales de la misma especialidad, encuentra una relación significativa entre los **años de servicio** y la presencia de

marcadores positivos. De ésta manera, la prevalencia llega a alcanzar el 79.3 % en aquellos dentistas con treinta o más años de profesión.

Figueroa J⁶⁴ encuentra asociación **entre años de servicio** en el medio sanitario y positividad a los marcadores serológicos de la hepatitis B, incluido portadores del antígeno de superficie.

I.10.- PREVENCIÓN

La hepatitis B como casi todas las viriasis carece de tratamiento etiológico efectivo, y todos los esfuerzos se deben centrar en prevenirla. Las medidas preventivas se deben polarizar en la lucha contra el reservorio, la fuente de y infección y contra el mecanismo de transmisión. También comentaremos la prevención específica en la actividad asistencial sanitaria y la desinfección y esterilización del material médico.

I.10.1.-Actuación contra el reservorio, la fuente de infección y el mecanismo de transmisión

I.10.1.1.-Actuación contra el reservorio y fuente de infección

Actuar ante las hepatitis subclínicas y clínicas tratando de diagnosticar con precocidad los posibles procesos inflamatorios hepáticos con implicación vírica como son la ictericia, clínica de anorexia, náuseas, vómitos, dolor hipocondrio derecho. La determinación de una sola enzima, la alaninotransferasa hepática (ALT), puede ponernos sobre aviso de una hepatitis clínica o subclínica, por lo que es muy recomendable la solicitud de esta enzima en cualquier reconocimiento médico susceptible de estudio analítico. La realización de estudio serológico vírico siempre que se diagnostique una hepatitis aguda, es de obligado cumplimiento. Una vez diagnosticado, la información y educación del paciente y familiares acerca de los mecanismos de transmisión durante todas las fases de la enfermedad aguda o crónica constituye una vía eficaz de lucha contra el contagio.

La concienciación a los portadores del virus del peligro potencial que suponen, hacerles saber el grado de contagiosidad al que pertenecen (HBeAg positivo o negativo), y recomendar las siguientes medidas para evitar la diseminación del virus, constituyen una fase importante en la lucha contra la diseminación de la infección:

- a) uso de preservativos en las relaciones sexuales
- b) no compartir jeringas en el caso de ser ADPV

- c) poner en conocimiento en caso de sangrado
- d) inmunización de la pareja y resto de convivientes
- e) comunicar en el caso de asistencia sanitaria
- f) no compartir útiles de aseo personal: cepillos de dientes, afeitadoras

I.10.1.2.-Actuación sobre el mecanismo de transmisión

En el caso de la transmisión vertical, el diagnóstico de madres portadoras antes del parto (recomendable el tercer trimestre del embarazo), es fundamental para la implantación de la inmunoprofilaxis pasiva y activa en las primeras veinticuatro horas al recién nacido, con una posibilidad de éxito del 95% de protección.⁷⁰

En la transmisión horizontal, es recomendable el uso de preservativos en las relaciones sexuales con personas diferentes de la pareja habitual, y también en el caso que ésta sea portadora; igualmente es recomendable no someterse a tatuajes, a punciones de acupuntura, o a perforaciones del lóbulo de la oreja siempre que no garanticen las mínimas medidas de asepsia y desinfección. Y por último, es importante la inmunización activa en el caso de ser pareja o conviviente de un paciente con hepatitis aguda, crónica o portador del VHB.

I.10.2.-PREVENCIÓN EN LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL EN EL MEDIO SANITARIO

Los trabajadores sanitarios deben tener pleno conocimiento de las fuentes de infección, vías de transmisión, su prevención, inmunización así como de la trascendencia real de ésta enfermedad. Los trabajadores sanitarios deben evitar contacto directo con la sangre y demás fluidos biológicos bajo el convencimiento de la potencial capacidad infecciosa, poniendo en práctica las siguientes medidas:

- a) uso de guantes
- b) evitar punciones accidentales con agujas u objetos punzantes contaminados no devolviendo nunca la aguja a su capucha original, haciendo uso de los contenedores sólidos que deben existir al respecto
- c) no pipetear nunca con la boca
- d) desinfectar adecuadamente el material
- e) no ingerir alimentos o fumar en los laboratorios
- f) utilización de bata para protegerse de las salpicaduras
- g) utilización de gafas protectoras para evitar contactos de la mucosa conjuntival con posibles salpicaduras
- h) desinfección de objetos y superficies contaminadas simplemente con el uso de lejía común diluida al 10%

i) Inmunización activa contra la infección por el VHB

I.10.3.-DESINFECCIÓN Y ESTERILIZACIÓN DE MATERIAL SANITARIO CONTAMINADO

- a.- Autoclavado en condiciones normalizadas⁷¹
- b.- Horno de Pasteur, calor seco a 180 ° C durante dos horas
- c.- Esterilización con óxido de etileno
- d.- Ebullición con agua durante 15 minutos
- e.- Antisépticos ordinarios como el formol al 40% durante 12 horas, solución de hipoclorito de sodio al 1% durante 30 minutos, povidonas yodadas, etc.

I.11.-INMUNOPROFILAXIS

La lucha contra la infección por la vía inmunoprolifáctica constituye la única alternativa para hacer desaparecer la infección con sus complicaciones del planeta. Actualmente disponemos de los dos tipos de inmunoprolifaxis: pasiva y activa.

I.11.1.-INMUNOPROFILAXIS PASIVA

La primera en aparecer fue la inmnoprofilaxis pasiva, de la mano de la inmunoglobulina específica contra la hepatitis B (IGHB),⁷² y la inmunoglobulina sérica standard (IGS). La IGHB protege aproximadamente durante unos 25 días desde el momento de la administración. La IGHB posee unos títulos de anticuerpo anti-antígeno de superficie 1/100.000, y es fabricada mediante extracción del plasma de portadores. La IGS puede no poseer anti-HBs, y cuando si está provista del anticuerpo específico, los títulos son marcadamente mas bajos 1/16 a 1/1000.^{73,74} Ha sido comparada la eficacia protectora de ambas, no encontrándose en la mayoría de los estudios diferencias significativas cuando es usada la IGS con anticuerpos protectores específicos; por el contrario, en algunos estudios parecía proporcionar mejor protección la IGS que la HBIG como respuesta primaria, planteándose la hipótesis de una posible inmunización activa por parte de la IGS.⁷⁵

Lógicamente, al tratarse de anticuerpos específicos anti-VHB, su uso está indicado primordialmente en las situaciones post-exposición al virus. En una época fue administrada a grupos de riesgo sin necesidad de exposición previa al virus (pacientes de hemodiálisis y personal de las unidades).

Actualmente la inmunidad pasiva está indicada en los siguientes supuestos:

- a) accidentes por exposición al virus cuando no existe vacunación
- b) en los recién nacidos de madres pertenecientes a grupos de riesgo, que han padecido la enfermedad a lo largo del embarazo, o son HBsAg positivos
- c) en los accidentes con agujas sin identificar (ocurridos en la calle, o en el propio centro sanitario)
- d) después de un contacto sexual con un portador, o intercambio oral de saliva (beso).
- e) por haber compartido cepillo de dientes, o maquinilla de afeitar con un portador o enfermo.

El momento recomendado para la administración de la gammaglobulina en casi todos los casos es el tiempo mas corto posible tras el contacto y siempre antes de los 7 días. La dosis recomendada en adultos es de 0.07 ml/kg.⁷⁶ A su vez, se debe comenzar inmediatamente el protocolo de vacunación adecuado ya que la inmunoprofilaxis pasiva sólo va a proteger frente a la infección durante un tiempo limitado. En el caso de recién nacidos de madres portadoras, se insiste en que se administre desde el paritorio con dosis de 0.5 ml total de IGHB.⁷⁷ La vacunación se debe comenzar también inmediatamente, y nunca después de los 7 días.

I.11.2.-INMUNOPROFILAXIS ACTIVA

La infección por el VHB desarrolla una respuesta inmune de dos tipos: celular y humoral. La respuesta humoral consiste en el desarrollo de anticuerpos frente a varios determinantes antigénicos del virus. Algunos de éstos anticuerpos se utilizan para el diagnóstico de la enfermedad y no está claro que participen en la neutralización del virus. El anti-HBs tiene probada capacidad neutralizante y protectora y está dirigido contra el HBsAg de la envoltura. Las vacunas se han desarrollado con el fin de estimular la creación de éstos anticuerpos y lo han conseguido con gran eficacia.

Han sido comercializadas dos tipos de vacunas hasta el momento, de dos generaciones diferentes, con contrastada y similar eficacia protectora. La de la primera generación se obtenía del plasma de portadores, mientras que la de segunda generación se fabrica con técnicas del DNA recombinante en células de levadura de cerveza fundamentalmente y su aparición en el mercado es diferente en el tiempo.

I.11.2.1.-Vacuna de primera generación. Vacuna plasmática

El VHB no ha sido posible cultivarlo "in vitro", lo que ha creado dificultades en el momento de fabricación de la vacuna. La primera generación de vacunas se obtenía purificando partículas antigénicas del plasma de

portadores e inactivando su capacidad infectante. Se comercializó por primera vez en el año 1981 en Estados Unidos. El proceso de síntesis consistía en una purificación del plasma desprovisto de capacidad infectante y provisto de partículas incompletas esféricas de 22 nm de diámetro.

El determinante antigénico “a” se constituye como principal en la vacuna, debido a que se encuentra en todos los portadores, consiguiéndose de ésta forma reactividad cruzada con todos los subtipos del virus. El proceso de fabricación debía garantizar la ausencia de partículas contaminantes, fundamentalmente viriones, u otro tipo de virus. La inactivación se realizaba con formalina, urea y pepsina, y previamente se producía una ultracentrifugación. De ésta manera se garantizaba la inactivación de otros virus, incluido el VIH. La aparición del VIH coincidió en el tiempo con la comercialización de la vacuna, motivo por el cual se produjo un rechazo a nivel de trabajadores sanitarios, basado en una infundada creencia de contaminación de las vacunas por el virus de la inmunodeficiencia humana, por la posibilidad de portadores dobles de VHB y VIH entre los suministradores de plasma para el proceso de fabricación. Como el tiempo y la práctica demostraron, el proceso de síntesis de la vacuna garantizaba la inactivación vírica.

El hidróxido de aluminio era el adyuvante, y el timerosal el conservante. Debido a la dificultad en el proceso de su producción, en nuestro país y en otros se limitó su administración sólo a determinados grupos de riesgo, regulándose por el Real Decreto 3.179/1983 de 23 de noviembre (BOE de 28 diciembre 1983, anexo nº I). Actualmente las vacunas plasmáticas se usan en países subdesarrollados. Los grupos de riesgo citados por el Real Decreto eran los siguientes:

- a) Pacientes adictos a drogas por vía parenteral
- b) Personal hospitalario de: quirófanos, urgencias, UCI's, laboratorios, cirugía, diálisis, limpieza, odontología
- c) Internos de instituciones cerradas para deficientes síquicos y personal correspondiente
- d) pacientes de diálisis y personal correspondiente
- e) pacientes sometidos a múltiples transfusiones de sangre y hemoderivados

I.11.2.2.-Vacuna de segunda generación. Vacuna sintética (DNAr)

En el año 1986 se logra sintetizar por ingeniería genética proteínas S del VHB. El fundamento técnico de su síntesis consiste en la extracción del DNA viral y aislamiento del gen S para posteriormente clonarlo en un plásmido de *Escherichia Coli*. A continuación, éste plásmido es introducido en el genoma de *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de cerveza). De ésta forma se

obtiene el segmento de DNA que codifica el HBsAg, para posteriormente insertarlo al DNA de la levadura. Las levaduras son sometidas a fermentación con el objeto de obtener una importante producción de la proteína S que almacenan intracelularmente. El siguiente paso es provocar una lisis celular para su extracción. Se ha conseguido que unas células capaces de cultivarse "in vitro" sintetizen HBsAg, disponiéndose del control sobre la producción. La limitación del plasma de portadores humanos con ésta técnica se ha superado, siendo posible fabricar vacuna en las cantidades que nos interese. La capacidad de las células de levadura de cerveza (*Saccharomyces cerevisiae*) para glicosilar la proteína antigénica supone una potenciación de la capacidad inmunogénica de dicha proteína. La purificación del antígeno se realiza haciendo uso de técnicas cromatográficas, ultrafiltración, precipitación, y esterilización. Por último, el producto se adsorbe a un coloide de hidróxido de aluminio (0.5 mg de Al⁺⁺⁺) diluyéndolo con timerosal al 1/20.000 que actúa como conservante. Fue la primera vacuna con gran inmunogenicidad para combatir una infección humana fabricada por ingeniería genética.

Este antígeno física, química, antigénica e inmunogénicamente es similar al producido por extracción del plasma de humano. Producen una respuesta muy similar a la obtenida por las vacunas de primera generación y al no utilizar productos orgánicos humanos ofrecen una seguridad y aceptación

excelente. Los costos de fabricación son inferiores a los de la vacuna plasmática, permitiendo de éste modo la generalización de la vacuna a la población para incluirla en los protocolos de vacunación infantil y adolescencia.

En Febrero de 1984 se terminó el proyecto farmacológico que daba lugar a la aprobación de un ensayo clínico para comprobar la seguridad, reactogenicidad, inmunogenicidad y eficacia protectora del producto. El ensayo se clausuró con resultados óptimos que validaba la vacuna obtenida por la técnica del DNA recombinante para su uso en humanos con similares resultados que la plasmática.

La facilidad para la fabricación de grandes cantidades por la técnica del DNAr, y el abaratamiento de los costos, permite soñar con el objetivo de la universalización de la vacuna y de la erradicación de la infección. Los preparados de vacuna DNAr comercializados en España son los siguientes:

Engerix B (SKF)

Recombivax H-B (MSD)

Twin Rin (SKF), vacuna combinada VHA y VHB

Mensevax (Laboratorios Beecham), vacuna combinada VHA y VHB

I.11.2.3.- Vacunas de tercera generación

Se está investigando acerca de vacunas que simulan mediante péptidos sintéticos determinantes antigénicos del virus con potente capacidad inmunogénica. Otra línea de investigación la constituye la utilización de la secuencia del DNA viral que sintetiza el antígeno unida a un plásmido, para posteriormente inocularla al organismo. Esta secuencia del DNA se incorpora al genoma de la célula del individuo, con producción antigénica que simularía una infección natural. Por otro lado, ésta posible incorporación genómica podría provocar trastornos secundarios del tipo mutagénesis oncógena. Se sabe que desde la primera semana empiezan a aparecer anticuerpos del tipo de IgM para aparecer posteriormente los de tipo IgG, siguiendo un patrón similar a la infección natural. Existen resultados alentadores al respecto, pero también existen muchos interrogantes.

I.11.2.4.- Protocolos, dosis y pautas de administración de ambas vacunas

Las dosis de vacunación con las vacunas plasmáticas y recombinantes son idénticas. Dependiendo de los preparados y casas comerciales la dosis más usual utilizada para las vacunas actuales, no plasmáticas es la de 20 mcg en 1 ml de microsuspensión coloidal.⁷⁸ Sería suficiente la dosis de 10 mcg para desarrollar una buena respuesta en adultos sanos, pero se comprobó que los defectos en la conservación o en el transporte disminuían la potencia

inmunógena poniendo en peligro la eficacia protectora. En la posología se pueden diferenciar diferentes situaciones:

a) según recomendación de los fabricantes:

a.1.-Engerix B

a.1.1.-Recién nacidos y niños menores de 15 años: dosis de 10 mcg y protocolo 0-1-6 meses.

a.1.2.-Adultos y niños de mas de 15 años: dosis de 20 mcg y protocolo de 0-1-6.meses.

a.1.3.- Protocolo de vacunación rápida: 20 mcg y pauta de 0,1,2,12 meses.

a.2.- Recombivax HB

a.2.1.- Recién nacidos y menores de 19 años: dosis de 5 mcg y protocolo 0-1-6 meses.

a.2.2.- Adultos y mayores de 19 años: dosis de 10 mcg y protocolo de 0-1-6 meses.

a.2.3.- Protocolo de vacunación rápida: 10 mcg y pauta de 0,1,2,12 meses.

b) según enfermedades de base en los pacientes:

Enfermos de insuficiencia renal crónica que se dializan, enfermos de síndromes de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, enfermos

sometidos a transplantes: dosis de 40 mcg con protocolos de 0,1,6 o también 0,1,2 y 12 meses.

I.11.2.5.- *Contraindicaciones*

Existen pocas contraindicaciones gracias al origen sintético no infeccioso. No debe existir contraindicación en el embarazo por ésta misma razón. La alergia a algún componente del producto y un proceso febril grave son las únicas contraindicaciones posibles.

I.11.2.6.- *Combinación con otras vacunas en el calendario vacunal infantil*

Es posible la administración simultánea en diferente punto de inyección con otras vacunas del calendario vacunal infantil (BCG, VHA, DTP, triple vírica). También es posible la administración combinada con la DTP existiendo preparados comerciales en nuestro país. Salvo la administración preventiva en conjunto con la IGHB para el caso de madres portadoras, los protocolos de vacunación en el periodo neonatal admiten diferencias al standard de 0-1-6. La primera y la segunda dosis puede separarse por ocho semanas, y la tercera puede administrarse al sexto o séptimo mes. Se consigue de ésta manera una mayor flexibilidad y mejor adaptación al calendario vacunal. En los prematuros de peso inferior a 2 kg se recomienda diferir la vacunación hasta que consigan superar ésta medida o hasta que cumplan los dos

meses de vida. En el caso de madres portadoras la indicación de vacunación e inmunoprofilaxis es la misma en todos los casos.

I.11.2.7.- Dosis de recuerdo

Aún no está determinada con exactitud cuando se debe realizar la dosis de refuerzo post-vacunal. En éste aspecto se permanece en las mismas circunstancias que hace diez o doce años. Mientras unos preconizan que la dosis de refuerzo se individualice para cada persona según los niveles de anti-HBs,⁷⁹ a su vez se publican estudios acerca de la persistencia inmunológica del AcHBs en niños vacunados hace doce años.⁸⁰ (ver “duración de la protección de la vacuna de la hepatitis B”).

I.11.2.8.- Vías y sitio de administración

La vía de administración recomendada es la intramuscular profunda. Originariamente se usó la administración intramuscular en la zona de la nalga (glúteo). Se asoció éste procedimiento con falta de eficacia en la inmunización. Efectivamente, se corroboró que la región glútea no era adecuada porque los niveles de seroprotección que se desarrollaron resultaron ser débiles.^{81,82,83}

La vía de administración continúa siendo la intramuscular profunda, pero en región deltoidea, y en el caso de los recién nacidos y lactantes, se realiza en

la región anterolateral externa del cuádriceps. La explicación fisiopatológica más consistente del déficit de inmunización en la región glútea la relaciona con el grosor del tejido celular subcutáneo graso,⁸⁴ debido a la posibilidad de inyectar la vacuna en la capa grasa subcutánea con la consiguiente poca difusión plasmática del antígeno. La vía subcutánea está indicada en los hemofílicos.

Se han publicado trabajos de administración de la vacuna por vía intradérmica, en dosis hasta 10 veces menores pero con administraciones mas frecuentes (p.ej. 2 mcg/dosis intradérmica).^{85,86} Esta modalidad se ha ensayado en enfermos de diálisis e inmunodeprimidos y también en trabajadores sanitarios consiguiéndose resultados similares a la vacunación intramuscular. También se está utilizando este sistema en países con bajo nivel económico y de desarrollo (p.ej. India), pues con menores dosis se obtienen aceptables resultados. Lógicamente, con ésta modalidad se consiguen abaratar costos en el presupuesto de una campaña de inmunización.

I.11.2.9.- Reactogenicidad

Sólo se han descrito ligeras molestias en el lugar de la inyección en el 30% de los vacunados. Estas molestias consisten en hinchazón e induración, eritema y dolor local, a veces febrícula el primer día, disminuyendo con las

siguientes dosis. Esta disminución de efectos indeseables en posteriores dosis, induce pensar que no existe relación con ningún mecanismo de hipersensibilidad, por lo que son atribuidos a los efectos irritativos del hidróxido de aluminio.

Las reacciones generales que se han constatado parece comprobado que son de origen subjetivo,⁸⁷ ligera fatiga cefalea, vómitos, náuseas, febrícula, mareos, artralgias y mialgias, que desaparecen en veinticuatro o cuarenta y ocho horas. No está descrita sintomatología neurológica con las vacunas recombinantes. Se realizaron estudios para comparar la reactogenicidad de las dos vacunas, plasmática y recombinante con resultados totalmente superponibles. La alergia a componentes de la levadura es muy rara y no se ha constatado en estos estudios.⁸⁸

I.11.2.10.- Nivel de respuesta

El umbral de concentración de anticuerpo de superficie mínimo protector contra la infección, fue decidido tras la realización de varios trabajos en enfermos de hemodiálisis utilizando inmunoglobulina específica anti-hepatitis B, en los que se vislumbraba que niveles de 10 a 25 mUI/ml en sangre eran suficientes para asegurar una protección mínima.⁸⁹

En adultos sanos e inmunocompetentes se ha establecido que al 7º mes de comienzo del protocolo de vacunación (0,1,6), la seroprotección oscila desde el 85 al 95%.^{97,98,109} En recién nacidos y niños sanos la seroconversión asciende hasta el 98%.¹⁰⁶ En grupos de individuos en riesgo tales como deficientes institucionalizados, homosexuales masculinos inmunocompetentes y talasémicos, se comprobó que la respuesta era similar a la de los adultos sanos.

En enfermos con compromiso de su estado inmunitario tales como pacientes sometidos a hemodiálisis y/o con inmunodeficiencias, la serorrespuesta es deficitaria o nula; sin embargo, con doble dosis de vacuna, se obtienen resultados aceptables.

La ausencia de respuesta en personas sanas está asociada a una etiología genética: el déficit de un gen dominante de inmunorrespuesta en el complejo mayor de histocompatibilidad.⁹⁰

Se debe considerar también como causa de fracaso en la respuesta inmunitaria la mala conservación de la vacuna.

I.11.2.11.- Duración de la protección de la vacuna del VHB

La duración de los títulos de anticuerpo de superficie son inversamente proporcionales al tiempo. Con el paso de los años se desciende a niveles inferiores a 10 mUI/ml, que son los mínimos protectores. No está claro, si a pesar de esta circunstancia es posible el padecimiento de la infección. Se barajan hipótesis que indican que aunque el virus consiga infectar al organismo, la enfermedad se manifestará de forma muy leve y ni siquiera en la mayoría de los casos se detectará positivo el HBsAg.

Aún no conocemos exactamente el tiempo de cobertura de la inmunización. Desde los años ochenta se han publicado trabajos que calculan y predicen la duración de la inmunidad de la vacuna de la hepatitis B.⁹¹ La persistencia en el tiempo de los anti-HBs se ha asociado con su titulación en el test postvacunal después de la tercera dosis de vacuna al séptimo mes, siguiendo el protocolo standard, de manera que, concentraciones superiores a los 10.000 mUI/ml necesitan más años para situarse por debajo de los niveles clásicamente protectores (10 mUI/ml). Se ha llegado a publicar funciones matemáticas para calcular y predecir el tiempo de protección en base a las medias geométricas del antiHBs en el test postvacunal (7^o mes).⁹²

Recientemente se ha publicado trabajos de vacunación en pediatría, donde detectan anticuerpos doce años después de la vacunación de niños recién

nacidos.⁹³ En el año 1991 Prince,⁹⁴ dudaba de la eficacia del modelo matemático realizado por Coursaget⁹² para precisar el tiempo de revacunación. Para ello, Prince defendía la hipótesis de que la inmunización desarrollaba una memoria inmunológica fuerte y consistente, que protege de infecciones graves después de una nueva exposición. Estos razonamientos los basaba en el trabajo de Hadler⁹¹ donde no se presentó ninguna hepatitis severa o estado de portador en homosexuales como grupo de alto riesgo, siete años después de la vacunación. Terminaba su exposición recomendando seguir estudiando y vigilando acerca de la duración de la protección y aludía al comportamiento en el futuro de las vacunaciones a los recién nacidos en aquel momento. Al mismo tiempo restaba importancia al modelo matemático creado en función de los títulos de antiHBs postvacunales.

Han pasado doce años de las primeras vacunaciones a recién nacidos y no sabemos aún si éstos adolescentes necesitan una revacunación, y por otro lado sí se ha encontrado una presencia elevada de niveles protectores de antiHBs en ellos.⁸⁰ Hoy por hoy, no se conocen series importantes de individuos que hayan adquirido la hepatitis B después de haberse comportado como respondedores en algún momento de su vida.

Neonatos	> 95
Edad (años)	
2-19	~ 99
20-29	~ 95
30-39	~ 90
40-49	~ 85
50-59	~ 70
> 59	~ 50
Insuficiencia renal, infección por HIV, otra inmunosupresión	50-70
Hepatopatía	60-70

Tabla nº 4.- Niveles de seroconversión postvacunales estratificados por edades y por patologías previas

I.11.2.12.- Situación de la inmunopprofilaxis activa en España

En el año 1991 comienza en Cataluña la inmunización contra el VHB en jóvenes adolescentes. En Junio de 1992 el Ministerio de Salud recomienda a los gobiernos de las diferentes comunidades autónomas la implementación de la vacuna a la edad de 12-13 años.⁹⁵ Para ello se basaban en las recomendaciones del grupo de expertos en inmunización de hepatitis B de la Organización Mundial de la Salud, y asimismo de las experiencias obtenidas en Cataluña.

En Octubre de 1992 seis comunidades autónomas: Navarra, Valencia Baleares, Extremadura, Castilla-León, y La Rioja, introducen programas de vacunación en la adolescencia. En Octubre de 1993 tres comunidades nuevas: Galicia, País Vasco y Castilla - La Mancha, comienzan el mismo programa de inmunización a adolescentes. De ésta manera, en Noviembre de 1993 las diez regiones que poseían programa de vacunación contra la Hepatitis B en España cubrían el 52% de los adolescentes entre doce y trece años de todo el país. Los programas han sido bastante exitosos ya que por ejemplo, Rioja y Extremadura registran una vacunación con las tres dosis del 96% de los adolescentes de ésta edad.

I.11.2.13 .- Factores de riesgo que pueden influir en la respuesta inmunitaria a la vacuna

Es conocida la influencia de determinados factores que pueden determinar la ausencia , presencia débil o potente del AChBs postvacunal. Estos factores pueden ser de tipo clínico o de tipo ambiental (relacionados con los hábitos). A los primeros pertenecen los siguientes: edad, sexo, obesidad, diátesis alérgica, y presencia o ausencia de amígdalas faríngeas; los factores relacionados con hábitos o ambientales son el tabaco y la ingesta de anticonceptivos orales.

a) Edad

Existen numerosos trabajos desde los años 80 hasta la actualidad donde se relaciona el incremento de la edad con una mala respuesta a la vacuna del VHB.^{96,97,98,99,100,101,102,103} La inadecuada respuesta puede manifestarse de dos formas diferentes: la primera, no garantizando el título mínimo de anti-HBs que se considera como protector de la infección (10 mUI/ml), y la segunda, ejerciendo una influencia inversa con los títulos de anticuerpo en los respondedores.¹⁰⁴ En una serie en que se vacuna a un grupo de trabajadores sanitarios se observa como el número de respondedores decrece con el incremento de la edad, y como decrecen también los títulos de anticuerpos.¹⁰⁵ Se describe el envejecimiento del sistema inmunitario como una posible explicación biológica de esta influencia .

La respuesta de la vacuna en neonatos es del orden del 95-100%,¹⁰⁶ mientras que en individuos con edades superiores a los sesenta años se reduce al 57.9%.⁹⁹ La estratificación del anti-HBs por edades, demuestra que los más jóvenes responden mucho mejor a la vacuna mientras que los más viejos son peores respondedores. Roome et al,⁹⁹ describe como en los menores de treinta años los no respondedores constituyen un 2.8%, mientras que el grupo de mayores de sesenta constituyen un 42.1%.

Se hallan diferencias estadísticamente significativas inclusive en el segmento de edad de los 30-40 años. En un estudio realizado por Aubert et al en personal hospitalario, la edad media de los respondedores correspondía a treinta frente a los treinta y seis de los no respondedores.¹⁰⁷ La concentración del antígeno de superficie en el preparado vacunal puede predeterminar los títulos de anticuerpo¹⁰⁸ así como la influencia de los factores del huésped en la respuesta inmunitaria.⁹⁷ En EEUU se utilizaron dos preparados comerciales de la vacuna recombinante, que se diferenciaban entre sí fundamentalmente por la dosis del antígeno, 10 mcg y 20 mcg. Wood et al realizaron comparaciones de las capacidades inmunógenas de ambas vacunas, y observaron que con la vacuna de menor dosis aparecían diversos factores de riesgo propios del huésped en la respuesta inmunitaria, entre los cuales se encontraba la edad.⁹⁷

La influencia de la edad en la respuesta inmunitaria a la vacuna es independiente del protocolo de inmunización empleado.¹⁰⁹ Comparaciones en paralelo de diversos factores del huésped, al emplear el protocolo standard (0-1-6) y la pauta rápida (0-1-2-12), evidencian que los títulos del antiHBs decaen significativamente con el incremento de los años al estratificar la edad en segmentos de cinco años. Clemens et al.¹¹⁰ estudia la inmunogenicidad del antígeno S y del PreS₂ (PreS₂+S) con preparados vacunales que incluían ambos antígenos por separado, mostrándose la

dificultad que tienen las personas mayores para sintetizar anticuerpos, tanto contra el antígeno S o el PreS₂ (PreS₂+S), por lo que se recomienda la vacunación en edades tempranas, y se sugiere la utilización de mayores dosis en los refuerzos vacunales de las personas mayores.¹¹⁰

La duración de la inmunidad después de una primovacuna de la hepatitis B es un tema que aún hoy está por resolver. Sin embargo, sí está probado que con el paso de los años los niveles de anticuerpo decrecen llegando inclusive a desaparecer, desapareciendo antes en los de mayor edad.⁸⁵

Al vacunar a 112 trabajadores sanitarios de alto riesgo para la hepatitis B, la edad de 50 años o superior se asocia con una significativa pérdida de los índices de seroconversión, consiguiéndose sólo un 64.7% de seroprotección en los mayores de 50 y un 89.5 % en los menores de la misma, por lo que Havlichek et al recomiendan se lleven a cabo análisis de postinmunización en empleados con éste riesgo para garantizar una adecuada cobertura de la infección.¹¹¹

En un estudio llevado a cabo en mayores de 59 años la respuesta vacunal fue claramente inferior a cualquier estudio de todas las edades. El índice de seroprotección (antiHBs >10mUI/ml) a los siete meses de la primera dosis fue del 60%, sin embargo no se detectaron diferencias al estratificar las

edades por la dosis administrada (grupo A: 10 mcg/ml, grupo B: 20 mcg/ml). Tampoco se encontraron diferencias al estratificar por sexos, ni por consumo de alcohol, lo único que se tornó independiente en el análisis multivariante fue el uso de medicación en el momento de la primera dosis, lo que puede explicar la influencia de un pobre estado de salud en la capacidad inmunógena.¹¹² Por el contrario, se consiguen inmunizaciones del 97% en jóvenes universitarios¹¹³ guardando las medias geométricas del antiHBs una relación inversa con la edad.

b) Sexo

El sexo masculino implica un factor de riesgo más para la capacidad inmunógena de la vacuna. El fracaso de la inmunorespuesta se mantiene independiente en los análisis uni y multivariantes, no dependiendo de la concentración de antígeno de los diferentes preparados vacunales (dosis).⁹⁷ La inmunorespuesta se desarrolla más débilmente en los hombres en los dos aspectos: menores niveles de seroprotección e inferiores títulos de anti-HBs. Esta diferencia de respuesta en el sexo masculino con respecto a las mujeres, también se muestra independiente cuando se utiliza la vía subcutánea para administración de la vacuna.¹¹⁴

Sin embargo, los índices de seroprotección (antiHbs >10.0 mUI/ml), no siempre están asociados al sexo. En un estudio prospectivo al vacunar a 880 sujetos trabajadores de 58 hospitales,¹⁰⁴ el sexo masculino se asocia a más bajos títulos del antiHBs que el sexo femenino, pero la seroprotección no ofrece diferencias estadísticamente significativas.

Hess et al¹⁰⁹ al estudiar la participación de la edad, peso y sexo en la inmunorespuesta a la vacuna, aún encontrando influencias de estos factores de riesgo por separado, opina que al corregir dichos factores en paralelo entre sí, se disminuye la posibilidad de influencias directas e independientes en los títulos de anticuerpos.

La influencia del sexo en la inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B es estudiada en una revisión metaanalítica de diez trabajos publicados en revistas españolas.¹¹⁵ El resultado de ésta revisión nos comunica que las mujeres tienen el doble de ventaja de responder ante la vacuna con respecto a los hombres, y una diferencia de respuesta de alrededor del 8% en los títulos a favor del sexo femenino.

El sexo puede influir en la inmunogenicidad de la vacuna hasta una edad determinada. S. de Rave,¹¹⁶ estudia la respuesta inmunitaria y sus factores de riesgo vacunando a 112 voluntarios de edad igual o superior a 59 años

con dos protocolos distintos que diferían en la dosis (protocolo A: 10 mcg, y protocolo B: 20 mcg). No encontraron diferencias en la respuesta en ninguno de los dos protocolos cuando implicaron al sexo como factor de riesgo.

c) Índice de Masa Corporal (IMC)

La obesidad la podemos describir como un exceso de tejido adiposo que produce una elevación peso. Con el envejecimiento se tiene más tejido adiposo y menos masa ósea y muscular. Es necesario definir qué parámetros nos sirven de referencia para diagnosticar la obesidad. La mayoría de los autores utilizan el índice de Quetelec o índice de masa corporal (IMC, BMI para los anglosajones), donde el peso en kilos se divide por la talla en metros elevado al cuadrado. Se considera no obesidad cuando éste índice es inferior a 25. Se considera sobrepeso entre 25 y 29.9, se considera obesidad entre 30 y 40, y por último se considera obesidad mórbida cuando se sobrepasa el ratio de 40.

Con frecuencia se utiliza el índice de 25 para realizar una gruesa diferenciación entre no obesos por debajo y sobrepeso cuando se sobrepasa por encima éste índice. La participación de la obesidad como factor de riesgo en la respuesta a la vacuna contra el VHB está consensuada por muchos autores. Roome et al⁹⁹ obtienen un 8.6% de no respondedores en personas no obesas (IMC < 25) y un 61.5% en obesidades con IMC > 35.

No está clara la explicación fisiopatológica de la obesidad y sobrepeso¹¹⁷ en el déficit de inmunogenicidad de la vacuna. El efecto del aumento de tejido graso subcutáneo y el secuestro vascular que se puede producir en la inyección de la vacuna, evitando con ello una buena exposición del antígeno al sistema inmune, es la tesis más defendida. Se reproduciría el mismo defecto que inyectar la vacuna en la nalga.

Wood et al⁹⁷ encuentra en una muestra de trabajadores sanitarios estadounidenses un IMC medio para no respondedores de 28.6 frente a un 25.6 de respondedores, sin embargo, García Páez⁹⁸ no encuentra diferencias significativas en el IMC utilizando 100 mUI/ml como punto de corte entre respondedoras y pobres respondedoras en una población de trabajadoras sanitarias sin sobrepeso (IMC medio < 25).

Después de tres años de la primovacunación, Horowitz et al⁸⁵ estudian los niveles de anti-HBs en doscientos cuarenta y cinco trabajadores sanitarios. Al realizar análisis estadísticos multivariantes encuentran que un alto IMC está asociado a bajos niveles del anti-HBs (IMC de 27 frente a 24).

La influencia de la obesidad como factor negativo en la síntesis del nivel mínimo de anticuerpos protectores (10 mUI/ml), se ha podido constatar por Cremades¹⁰⁴ al utilizar el protocolo de vacunación rápida (0,1,2) con

resultados muy evidentes: 39.6 % de respondedores con IMC>25, frente al 80.35 % de respondedores con IMC<25. Este autor, utiliza el IMC de 25 para distinguir entre no obesos y obesos.

Cuando no existe obesidad ni sobrepeso como factores de riesgo, es decir los IMC son inferiores a 25, no se encuentran diferencias significativas entre mujeres jóvenes débilmente respondedoras (antiHBs entre 10 y 99 mUI/ml) y buenas respondedoras (antiHBs mayor o igual a 100 mUI/mL).⁹⁸

El déficit de inmunogenicidad de la vacuna asociado a la obesidad puede estar mediatizado por la dosis de vacuna. En el estudio de Wood,⁹⁷ sólo se encontró ésta asociación en el grupo que recibieron el preparado comercial de vacuna que tiene como dosis para los adultos 10 mcg (Recombivax HB). El IMC medio de quienes presentaron falta de anti-HBs fue de 28.6, comparado con 25.6 de los que mostraban antiHBs detectable. Sin embargo, en el grupo que recibieron la vacuna de concentración del antiHBs de 20 mcg (Engerix-B) no se vislumbró ninguna asociación de pobre respuesta con IMC altos. En cualquier caso, es interesante resaltar los altos IMC de la población estadounidense.

El índice de masa corporal, para otros autores influye en la capacidad de respuesta sólo cuando está muy elevado, es decir, obesidades extremas.

Roome⁹⁹ encuentra una asociación con mala respuesta (no seroprotección) cuando el IMC es superior a 35.

Bock et al ¹⁰⁴ utilizan otro índice para investigar la influencia del sobrepeso en la inmunogenicidad de la vacuna de la hepatitis B; es el índice Broca, que resulta de dividir el peso en kilogramos por la talla en centímetros menos 100 y multiplicado todo por 100 para expresarlo en porcentaje. Diferencia cuatro categorías: <90%, 90%-110%, 111% a 120% y >120%. Utilizando éste índice no encuentra diferencias para la seroprotección (>10mUI/ml) pero sí para las medias geométricas de los títulos del anticuerpo en aquellos trabajadores que pertenecen a los grupos de 110% y superiores.

La influencia de la obesidad en la inmunorrespuesta es independiente de la pauta de vacunación empleada. Hess¹⁰⁹ utiliza los dos protocolos vacunando a dos grupos diferentes de individuos. Las pautas de vacunación son la rápida (0,1,2,12) y la standard (0,1,6). Los niveles de anticuerpo se dejan influir inversamente al peso expresado en índice Broca en ambos protocolos. Este estudio univariante no soporta la corrección realizada con los otros factores de riesgo.

d) Diátesis alérgica y presencia o ausencia de amígdalas faríngeas

Sólo encontramos en la bibliografía un trabajo en que se relacione la personalidad alérgica y la presencia o ausencia de amígdalas con la respuesta a la vacuna del VHB.⁹⁸ Basándose en la relación que se ha encontrado entre la respuesta inmune y la variación genética,^{118,119} el autor intuye que determinados factores hereditarios podrían tener relación con alteraciones de la inmunidad como son las alergias. En éste trabajo se encuentran asociaciones entre las alergias y la mala respuesta que soportan el análisis multivariante.

Las amígdalas faríngeas son órganos linfoides que frecuentemente en la niñez eran extirpadas del organismo quirúrgicamente. Hubo mucha controversia a lo largo de los años en cuanto a la indicación acertada o no de ésta práctica por parte de los pediatras y otorrinolaringólogos. La influencia que sobre la capacidad de síntesis de anticuerpos por el sistema inmunitario puede ejercer la ausencia de las amígdalas faríngeas es y ha sido discutida. Garcia-Páez⁹⁸ no encuentra relación entre la ausencia de amígdalas y la respuesta alterada a la vacuna del VHB.

e) El tabaco

El tabaco no ha sido generalmente reconocido como un factor de riesgo que afecte la respuesta a la vacunación, aunque un número importante de estudios apoyan una posible asociación. En programas de inmunización de

Hepatitis B, se han registrado pobres respuestas en fumadores inmediatamente terminada la primovacunación y durante tres años de seguimiento.⁸⁵ En el año 1971 se publica un trabajo que relaciona el hábito de fumar con mala respuesta inmunitaria a determinadas infecciones naturales.¹²⁰

Desde el año 1976 se publican estudios que asocian el hábito de fumar con la respuesta inmune.¹²¹ El mecanismo fisiopatológico por el cuál el tabaco influye con bajos niveles de anticuerpos, es desconocido. La alteración de la respuesta inmune por afectación de la función de los linfocitos o macrófagos, o una vasoconstricción periférica inducida por la acción de la nicotina pueden ser algunas de las posibles explicaciones.¹²²

Se ha observado que en los fumadores de cigarrillos los leucocitos tienen peor quimiotactismo,¹²³ y también que la nicotina en sangre de los fumadores deprime la estimulación de fitoaglutininas en la síntesis de DNA de linfocitos de sangre periférica.¹²⁴

Otra teoría que puede explicar fisiopatológicamente la participación del tabaco en la inmunorrespuesta considera que éste es el culpable de la presencia de un número excesivo de linfocitos T supresores. Este

predominio de linfocitos T actuaría negativamente en la capacidad de síntesis de anticuerpos.¹²⁵

La influencia del tabaco en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B ha sido ampliamente estudiada por muchos autores. Varios años después de la primovacunación también se muestra el tabaco como factor de riesgo para poseer bajos niveles de antiHBs. Horowitz⁸⁵ encuentra tres años después de terminar un programa de vacunación a 245 empleados de hospital, un 38% de individuos a los que no se le detectaban anticuerpos específicos contra el HbsAg. En este grupo que habían perdido los anticuerpos predominaba la presencia de fumadores con respecto al grupo que sí se le detectaban anticuerpos con títulos protectores. De éste estudio se puede desprender la hipótesis de que los fumadores pierden la seroprotección antes que los no fumadores.

Con el protocolo rápido de vacunación (0,1,2), no se encontraron diferencias significativas entre no fumadores, fumadores moderados (<10 cigarrillos/día) e importantes fumadores (≥ 10 cigarrillos/día), ni siquiera con índices de seroconversión. Es necesario aclarar que el autor considera seroconversión cuando los títulos de anti-HBs son superiores a 5 mUI/ml.¹⁰⁵

García-Páez⁹⁸ diferencia entre débil respuesta y buena respuesta y para ello aplica el umbral de 100 mUI/ml de anti-HBs. En su estudio fumaban el 50.7 % de la muestra, y no encontró diferencias significativas entre débiles respondedoras y buenas respondedoras cuando analizaba el tabaco como factor de riesgo.

La dosis de vacuna puede influir no sólo en la inmunogenicidad, sino también en la influencia de los factores de riesgo propios del huésped para la respuesta. Wood⁹⁷ estudia como se comporta el tabaco con dos preparados comerciales de diferentes dosis (Recombivax HB 10 mcg, y Engerix B 20 mcg) en la inmunorrespuesta. Sólo encuentra diferencias significativas entre fumadores y no fumadores, a favor de los no fumadores con el preparado de menor dosis (Recombivax HB).

Al estratificar por grupos de edades el efecto negativo del tabaco, éste se sigue manteniendo en todos los grupos. Inclusive, en los más jóvenes se muestra más intensamente.⁹⁹ Este estudio exigía para considerar fumador a una persona, el haber consumido tabaco diariamente durante al menos seis meses en algún momento de la vida. En éste mismo ensayo se investiga la influencia de la dosis de tabaco sobre la capacidad de sintetizar anticuerpos contra el HBsAg. Al crear los grupos de no fumadores, fumadores de menos

de una cajetilla diaria y fumadores de más de una cajetilla día, se encuentra que a mayor consumo, se presentan más bajos índices de respondedores.

L Bock et al¹⁰⁴ encuentran que el tabaco influye sobre los títulos de antiHBs sólo cuando se consume un mínimo de 10 cigarrillos/día. Los títulos de antiHBs expresados en GMT en el grupo de no consumidores o moderados consumidores (<10 cigarrillos/día), se muestran en cantidades dobles que los fumadores intensos (> 10 cigarrillos/día). Sin embargo, no se manifiestan diferencias significativas en cuanto a los niveles mínimos de seroprotección entre los tres grupos.

Shaw¹¹⁷ observa diferencias en la inmunogenicidad de la vacuna entre consumidores de tabaco y no consumidores únicamente cuando la vacuna se administra en la nalga, no siendo así cuando se utiliza el músculo deltoides. Asimismo, destaca que ésta diferencia es más evidenciable en los individuos de edad inferior a 39 años.

Se ha estudiado la influencia de los protocolos de la vacuna en fumadores. Winter¹²⁶ observa que se producen peores índices de seroconversión en fumadores que siguieron el protocolo standard (0,1,6) con respecto al protocolo rápido (0,1,2,12). Sugiere que la diferencia puede estar en el contexto de la cuarta dosis, por lo que recomienda se realicen tests

postvacunales en fumadores con la consideración de una dosis adicional de refuerzo en los pobres respondedores.

f) Contraceptivos orales

Al igual que con las amigdalectomías sólo encontramos en la literatura un estudio relacionando la ingesta de anovulatorios con la respuesta a la vacuna de la hepatitis.⁹⁸ Sin embargo, si está publicada la influencia negativa sobre la inmunorrespuesta a la vacuna de la hepatitis B del consumo de medicamentos en personas mayores. Por ésta razón hemos considerado interesante incluir en el estudio la posible acción de los anticonceptivos orales sobre los niveles de seroconversión en mujeres jóvenes. Garcia-Páez⁹⁸ no encuentra significación estadística entre la ingesta de anticonceptivos orales y mala respuesta a la vacuna.

Capítulo 2

Material y metodo

II.1.- MATERIAL

II.1.1.- ASPECTOS GENERALES DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

Corresponde al personal sanitario y no sanitario que presta sus servicios en cuatro hospitales de titularidad privada ubicados en la isla de Tenerife, pertenecientes a la red sanitaria privada HOSPITEN (Hospitales de Tenerife). El más antiguo y pionero, es el Hospital Bellevue (1969), ubicado en el municipio de Puerto de la Cruz. Le siguen por orden de aparición en el tiempo los Hospitales Tamaragua (1979) también ubicado en Puerto de la Cruz, Hospital Las Américas (1984), localizado en la localidad de Arona y Hospiten Rambla (1995) establecido en Santa Cruz de Tenerife. Nos referiremos a ellos por referencias numéricas como Hospital numero I (Bellevue), Hospital numero II (Hospital Tamaragua), Hospital numero III (Hospital Las Américas) y Hospital numero IV (Hospiten Rambla). Aún siendo de titularidad no pública los tres primeros hospitales desarrollan gran parte de su actividad con pacientes del Servicio Canario de Salud (S.C.S.) durante todo el año, tanto en lo que se refiere a Hospitalización de urgencias, Hospitalización dirigida desde los centros de asistencia primaria pertenecientes al norte y sur de la isla, o mediante la modalidad de procesos

por diagnósticos concertados con el mencionado S.C.S., que incluye a los asegurados de ambas zonas geográficas, de la capital y de otras islas.

El número de camas que disponían en el año 1993 para los tres primeros, y año 1996 para el número IV, eran las siguientes:

Hospital número I: 128

Hospital número II: 116

Hospital número III: 145

Hospital número IV: 70

Las especialidades que desarrollan su actividad en esos centros corresponden a:

Medicina Interna, Cirugía, Traumatología, Obstetricia y Ginecología, Cardiología, Otorrinolaringología, Radiología, Biopatología médica, Hematología, Neurocirugía, Neurología, Neuroradiología, Oftalmología, Dermatología, Cirugía cardíaca, Radiología intervencionista, Digestivo, Rehabilitación, y Cardiología intervencionista.

Poseen los tres primeros categoría de hospitales comarcales concertados con el S.C.S. y el último, ofrece servicios de alta tecnología médica como

Cirugía cardíaca, Radiología intervencionista, Cardiología intervencionista y Resonancia magnética, habiendo establecido un concierto específico de Cirugía Cardíaca con el mencionado S.C.S. para éste Hospital.

II.1.2.- MUESTRA DE ESTUDIO

La muestra objeto del trabajo pertenece a la plantilla de trabajadores que prestaba sus servicios en cada uno de estos centros el momento del estudio: período comprendido entre Marzo de 1992 y Mayo de 1993 para los tres primeros Hospitales , y entre Mayo y Noviembre del 1996 para el último. Casi la totalidad de los pertenecientes a los hospitales del norte de Tenerife han nacido y están registrados en el padrón municipal de los tres pueblos ubicados geográficamente en el Valle de la Orotava: Puerto de la Cruz, Villa de la Orotava, y Villa de los Realejos.

En el Hospital del sur de la isla, la plantilla de trabajadores se reparte entre los pueblos de la zona: Arona, Adeje, Guía de Isora, Granadilla, y la capital de Santa Cruz de Tenerife. Los trabajadores del hospital ubicado en Santa Cruz de Tenerife, son residentes en una gran mayoría de la propia capital.

En un principio fueron excluidos los administrativos de dos de estos hospitales (por considerarse población exenta de riesgo al no poseer contacto con pacientes o material biológico), pero posteriormente fueron incorporándose a la campaña de vacunación a iniciativa propia. Es necesario resaltar que gran parte de los facultativos que prestan sus servicios en estos hospitales lo hacen desde la perspectiva de trabajadores por cuenta propia, no incluidos por tanto en las plantillas propias de los centros, y por lo tanto no figurando en el estudio por no ser obligación de la empresa su vacunación, aunque se le facilitó a quien lo solicitaba.

II.1.2.1.- Hospital número 1

El total trabajadores de la plantilla estaba constituido por 130 (499) personas, distribuidas según los diferentes estamentos hospitalarios como se refleja en la TABLA 5. De ellos 31 (111), no entraron en el programa estudio por los siguientes motivos: habían sido vacunados con anterioridad 6 (49), estaban embarazadas en el momento de la campaña 2 (2), y 23 (60) eran personal de bajo riesgo.

Por consiguiente, quedaba una población susceptible de vacunación de 99 (388) trabajadores.

No se incorporaron voluntariamente al programa de vacunación un total de 19 (148) personas, por lo que la cobertura del programa fue del 80.8% (61.8%) del personal en el que se aconsejaba la vacunación.

Al realizar los marcadores serológicos prevacunales, 6(19) personas quedaron excluidas del programa al resultar dichos marcadores positivos (indicativos de hepatitis B pasada), quedando por tanto un total de 74 (221) trabajadores que iniciaron y completaron el protocolo vacunal.

CATEGORIAS PROFESIONALES	PLANTILLA	ESTUDIO	PARTICIP.
Médicos	14	7	50,00%
DUE,ATS y FP2	23	20	86,95%
Auxiliares clínicos	50	31	62.0%
Lencería y limpieza	17	17	100%
Mantenimiento	3	3	100%
Administrativos y otros	23	2	8.69%
Plantilla total	130		
Exentos de vacunación	31		
No incorporación voluntaria	19		
Plantilla vacunable	99	80	80.80%

Tabla nº 5: Distribución de la plantilla del Hospital nº I, según las diferentes categorías profesionales y su participación en el estudio

II.1.2.2.- Hospital nº II:

El total trabajadores de la plantilla estaba constituido por 112 (499) personas, distribuidas según los diferentes estamentos hospitalarios como se refleja en la TABLA 6. De ellos 10 (111), no entraron en el programa estudio porque ya habían sido vacunados con anterioridad

Por consiguiente, quedaba una población susceptible de vacunación de 102 (388) trabajadores.

No se incorporaron voluntariamente al programa de vacunación un total de 46 (148) personas, por lo que la cobertura del programa fue del 54.9% (61.8%) del personal en el que se aconsejaba la vacunación.

Al realizar los marcadores serológicos prevacunales, 6(19) personas quedaron excluidas del programa al resultar dichos marcadores positivos (indicativos de hepatitis B pasada), quedando por tanto un total de 50 (221) trabajadores que iniciaron y completaron el protocolo vacunal.

CATEGORIAS PROFESIONALES	PLANTILLA	ESTUDIO	PARTICIP.
Médicos	10	2	20%
DUE,ATS y FP2	20	9	45%
Auxiliares clínicos	43	34	79.1%
Lencería y limpieza	16	7	43.75%
Mantenimiento	5	1	20%
Administrativos y otros	18	3	16.66%
Plantilla total	112		
Exentos de vacunación	10		
No incorporación voluntaria	46		
Plantilla vacunable	102	56	54,90%

Tabla nº 6: Distribución de la plantilla del Hospital nº II, según las diferentes categorías profesionales y su participación en el estudio

II.1.2.3.- Hospital número III:

El total trabajadores de la plantilla estaba constituido por 195 (499) personas, distribuidas según los diferentes estamentos hospitalarios como se refleja en la TABLA 7. De ellos 51 (111), no entraron en el programa estudio por los siguientes motivos: habían sido vacunados con anterioridad 14 (49), y 37 (60) eran personal de bajo riesgo.

Por consiguiente, quedaba una población susceptible de vacunación de 144 (388) trabajadores.

No se incorporaron voluntariamente al programa de vacunación un total de 75(148) personas, por lo que la cobertura del programa fue del 47.9% (61.8%) del personal en el que se aconsejaba la vacunación.

Al realizar los marcadores serológicos prevacunales, 4(19) personas quedaron excluidas del programa al resultar dichos marcadores positivos (indicativos de hepatitis B pasada), quedando por tanto un total de 65 (221) trabajadores que iniciaron y completaron el protocolo vacunal.

CATEGORIAS PROFESIONALES	PLANTILLA	ESTUDIO	PARTICIP.
Médicos	27	3	11.11%
DUE,ATS y FP2	30	20	66.66%
Auxiliares clínicos	73	37	50.7%
Lencería y limpieza	22	5	22.72%
Mantenimiento	6	3	50%
Administrativos y otros	37	1	2.70%
Plantilla total	195		
Exentos de vacunación	51		
No incorporación voluntaria	75		
Plantilla vacunable	144	69	47.91%

Tabla nº 7: Distribución de la plantilla del Hospital nº III, según las diferentes categorías profesionales y su participación en el estudio

II.1.2.4.- Hospital número IV:

El total trabajadores de la plantilla estaba constituido por 62 (499) personas, distribuídas según los diferentes estamentos hospitalarios como se refleja en la TABLA 8. De ellos 19 (111), no entraron en el programa estudio porque habian sido vacunados con anterioridad.

Por consiguiente, quedaba una población susceptible de vacunación de 43(388) trabajadores.

No se incorporaron voluntariamente al programa de vacunación un total de 8(148) personas, por lo que la cobertura del programa fue del 81.4% (61.8%) del personal en el que se aconsejaba la vacunación.

Al realizar los marcadores serológicos prevacunales, 3(19) personas quedaron excluídas del programa al resultar dichos marcadores positivos (indicativos de hepatitis B pasada), quedando por tanto un total de 32 (221) trabajadores que iniciaron y completaron el protocolo vacunal.

CATEGORIAS PROFESIONALES	PLANTILLA	ESTUDIO	PARTICIP.
Médicos	6	1	16.66%
DUE,ATS y FP2	18	3	16.7%
Auxiliares clínicos	18	17	94.4%
Lencería y limpieza	7	3	42.85%
Mantenimiento	3	1	33.33%
Administrativos y otros	10	10	100%
Plantilla total	62		
Exentos de vacunación	19		
No vacunación voluntaria	8		
Plantilla vacunable	43	35	81.4%

Tabla nº 8: Distribución de la plantilla del Hospital nº IV, según las diferentes categorías profesionales y su participación en el estudio.

II.1.2.5.- Muestra total.

El total trabajadores de la plantilla de los cuatro centros estaba constituido por 499 personas, distribuidas según los diferentes estamentos hospitalarios como se refleja en la TABLA 9. De ellos 111, no entraron en el programa estudio por los siguientes motivos: habían sido vacunados con anterioridad 49, estaban embarazadas en el momento de la campaña 2, y 60 eran personal de bajo riesgo.

Por consiguiente, quedaba una población susceptible de vacunación de 388 trabajadores.

No se incorporaron voluntariamente al programa de vacunación un total de 148 personas, por lo que la cobertura del programa fue del 61.8% del personal en el que se aconsejaba la vacunación.

Al realizar los marcadores serológicos prevacunales, 19 personas quedaron excluidas del programa al resultar dichos marcadores positivos (indicativos de hepatitis B pasada), quedando por tanto un total de 221 trabajadores que iniciaron y completaron el protocolo vacunal.

CATEGORIAS PROFESIONALES	PLANTILLA	ESTUDIO	%
Médicos	57	13	22.8%
DUE's, ATS y FP2	91	52	57.1%
Auxiliares clínicos	184	119	64.7%
Limpieza	62	32	51.6%
Mantenimiento	17	8	47.0%
Otros (administrativos, etc)	88	16	18.2%
TOTAL	499	240	
Excluidos por diversas causas	111		
Total susceptibles vacunación	388		
Participación en el estudio	240		
Éxito de la campaña	61.8%		

Tabla nº 9: Distribución de la plantilla total de los cuatro Hospitales, según las diferentes categorías profesionales y su participación en el estudio.

II.1.2.6.- Distribución de la muestra final por sexo y edad

De los 221 trabajadores que se inmunizaron, el 78.73% corresponden a mujeres (174/221), y el 21.26% a varones (47/221). La edad media de la muestra es de 31.95 ± 8.82 años, edad mínima 19 y edad máxima 62.

II.1.3.- VACUNA UTILIZADA

Se trata de una vacuna fabricada por tecnología de recombinación genética. Pertenece a la segunda generación de vacunas contra el VHB. Su nombre comercial es Engerix-B[®] (laboratorios Smith-Kline Biologicals, Risensart, Bélgica).

El fundamento científico de su fabricación, está basado en la extracción de zonas del genoma del VHB que codifican el HBsAg, para insertarlos en plásmidos vectores. Posteriormente, los plásmidos vectores se introducen en el interior del genoma de la levadura de cerveza (*Saccharomyces cerevisiae*), que adquiere capacidad genética para sintetizar selectivamente formas incompletas circulares del HBsAg cuando son cultivadas.

El segmento del genoma del VHB corresponde al gen-S. La vacuna está constituida por un polipéptido de 226 aminoácidos no glicosilado, siendo codificado por el gen S de un epítipo adw₂ del virus de la hepatitis B y que adquiere morfología de partículas esféricas de 20 nm de diámetro. Existen componentes residuales de la levadura en pequeñas cantidades, y cada dosis de vacuna se compone de 20 mcg de antígeno polipeptídico adsorbido a 0.5 mg de hidróxido de Aluminio, constituyendo finalmente 1ml de suspensión con 0.05 mg de timerosal como conservante.

II.1.4.- SISTEMA ANALITICO

Las determinaciones analíticas serológicas se realizan en el sistema analítico ES-300 (Boehringer -Mannheim). Se trata de un autoanalizador discrecional automático para pruebas enzimoimmunoanalíticas que utiliza la tecnología biotina-estreptavidina. Tiene capacidad para 160 tests analíticos de una sola programación y hasta 12 técnicas simultáneas.

En éste autoanalizador determinamos los marcadores prevacunales y postvacunales serológicos del VHB.

II.2.- METODOLOGIA

II.2.1.- MARCADORES SEROLOGICOS PREVACUNALES

Se realizan el antígeno de superficie (HBsAg), anticuerpo anti-core (anti-HBc) y anticuerpo de superficie (anti-HBs). Con estos tres marcadores se pretende obtener un estudio casi completo del estado inmunitario frente a la infección previo a la vacunación. Con la realización del antígeno de superficie detectamos a los posibles portadores, a las posibles hepatitis crónicas y las posibles hepatitis agudas.

El anticuerpo anti-core sirve de ayuda en los tres supuestos anteriores y cubre el período de ventana que se produce cuando se negativiza el antígeno de superficie, y aún no se ha manifestado el anticuerpo correspondiente en los casos de hepatitis aguda. También ofrece información acerca de las hepatitis pasadas con negativización de los otros dos marcadores: antígeno de superficie y su anticuerpo. Estos casos no necesitan inmunización ni refuerzo, ya que poseen inmunidad natural, aunque el anticuerpo de superficie sea no detectable en ese momento (<10 mUI/ml).

El anticuerpo de superficie, como único marcador que se presenta positivo ofrece información en los vacunados acerca de su estado inmunitario frente a la infección. Por otro lado nos ayuda con los presuntos vacunados que no recuerdan con certeza la fecha de su inmunización frente al VHB y también los que no fueron testados para el test postvacunal.

II.2.2.- OBTENCION DE LAS MUESTRAS PREVACUNALES

La extracción se realizó en venas de la flexura del codo principalmente antecubital o basilica. Se obtuvo muestra sanguínea para realización de los anteriores marcadores serológicos de la hepatitis B, citando a grupos de 15 trabajadores diarios mediante “notas del servicio” . Se recomendó ayuno en 1ª hora de la mañana, pero no encarecidamente, si bien indicamos la necesidad de no hallarse en periodo post-prandial inmediato. Todas las extracciones se realizaron en la mañana y cuando no se guardó ayuno se respetaba un espacio de dos horas posteriores a la ingesta de cualquier tipo de alimentos (para minimizar la interferencia analítica de la lipemia).

II.2.3.- CONSERVACION Y TRATAMIENTO PREANALITICO DE LA MUESTRA

Se utilizaron tubos con gel separador, y una vez separado el suero de las células, se congeló a -40°C hasta su procesamiento por un tiempo casi nunca superior a siete días. El día del procesamiento se extraían del congelador a 1ª hora de la mañana y una vez descongeladas se homogeneizaban en vortex durante 30 segundos para someterlas posteriormente a una centrifugación de 3000g con la intención de separar posibles restos de fibrina.

II.2.4.- VACUNACION

II.2.4.1.- *Adquisición, transporte y conservación de las vacunas*

La campaña de vacunación de los tres primeros hospitales fue realizada en la misma fecha. El cuarto hospital es de creación posterior y por tanto la inmunización se realizó en fechas mas recientes (año 1996). La solicitud de las vacunas se realizó al mismo tiempo para los tres primeros centros, correspondiendo al mismo lote para las tres o cuatro (no respondedores) dosis que fueron programadas en el protocolo standard 0,1,y 6

(administración de la segunda dosis al mes de la primera, y la tercera a los seis meses de la primera) que se iba a instituir,

El transporte de las vacunas fue llevado a cabo por el propio laboratorio fabricante del producto, en caja refrigerada y sensor químico de temperatura que controlaba la conservación de la cadena del frío. Una vez en cada uno de los hospitales las vacunas eran depositadas en refrigerador con termostato externo para asegurar un control de temperatura entre 2 y 6 grados centígrados. El refrigerador disponía de alarma y registro gráfico para detectar y avisar de alguna anomalía.

II.2.4.2.- *Divulgación de la campaña, citación, y proceso de administración de la vacuna*

Se impartieron charlas divulgativas en torno a la importancia de la vacunación contra la hepatitis B. Se incidía en la inocuidad de la vacuna de recombinación genética, y los beneficios que se adquirirían a cambio.

En términos generales la aceptación previa por la asistencia a las charlas divulgativas y el interés mostrado se consideró como muy aceptable. Con una nota escrita en zonas bien visibles de las plantas, y servicios

hospitalarios se citaban a estas personas por nombre y apellidos en grupos de veinte diarios a lo largo de 2 semanas. Se utilizó el mismo método en cada uno de los hospitales.

La hora de extracción casi siempre coincidía con la mañana, aunque en algunos casos por obligaciones de horarios y turnos, se realizó a primeras horas de la tarde.

Una vez que se dispuso de los resultados de los marcadores previos de toda la muestra, se fijó una fecha para comenzar el protocolo de vacunación. Se formaron grupos de veinte trabajadores por día, y el sitio de administración fue el músculo deltoides.

En el momento de inyección de la primera dosis se registraba la fecha en unos listados de personal y en la encuesta creada para tal fin, (ver apartado 3.B.4: encuesta epidemiológica) que en ese momento cada trabajador cumplimentaba. Se advertía sobre la posibilidad de presentación de reacciones locales en el lugar de la vacuna. En las dosis sucesivas se procedía de la misma manera, y se anotaba la existencia de algún tipo de reacción en la dosis anterior. En el momento de obtención de la muestra sanguínea para el test post-vacunal se culminaba la cumplimentación de dicha encuesta. Al séptimo mes de comienzo de la inmunización se obtenía

muestra sanguínea para la realización del test postvacunal. El resultado del AchBs post-vacunal se registraba en los listados aludidos mas arriba y en la propia encuesta.

II.2.4.3.-*Fechas de comienzo de la campaña*

Para los hospitales nº I, II, y III se comenzó la administración del antígeno en marzo de 1992. Para el hospital nº IV en julio de 1996. Se respetó el protocolo rigurosamente, y entre el 7º y 8º mes de comienzo se procedió a titular el AchBs

II.2.4.4.- *Dosis y protocolo*

La dosis fue la de 20 mcg vehiculados en 1 ml de suspensión en hidróxido de aluminio, vacuna DNAr, Engerix-B® (laboratorios Smith-Kline Biologicals, Risensart, Bélgica). Esta es la dosis recomendada por el fabricante y por la gran mayoría de los trabajos publicados. Es posible que con la dosis de 10 mcg se consigan los mismos efectos, pero con la de 20 mcg se cubren posibles defectos de almacenamiento y/o de transporte.

Se siguió el protocolo 0,1 y 6, ya que es el más recomendado en situaciones de vacunación a población sana. Otros protocolos se usan para vacunación rápida por contacto con el virus o para enfermos con compromiso del sistema inmune.

II.2.4.5.- Criterios de selección pre y postvacunales

Una vez realizadas las determinaciones analíticas, se procedió a su interpretación fisiopatológica. Se procedió a inmunizar a los trabajadores que resultaron negativos para los tres marcadores implantándose el protocolo standard 0,1,y 6, con test postvacunal al 7º mes.

Los que resultaban con algún marcador positivo (anti-HBs y anti-HBc, o antiHBc en solitario) eran considerados como hepatitis pasadas, considerándose que poseían inmunidad natural, y sólo en un sólo caso de reactividad para el AgHBs se prosiguió con estudios serológicos superiores para determinar el grado de replicación vírica.

En la determinación del antiHBs como control postvacunal, se valora la inmunización del individuo según los títulos del anticuerpo, y en su función seguimos las siguientes directrices:

1) AntiHBs <10 mUI/ml : administración de una nueva dosis de vacuna y test postvacunal al mes.

2) AntiHBs \geq 10 mUI/ml se consideraba respondedor aunque se clasificaba en tres posibles categorías:

a) pobre respondedor: antiHBs \geq 10 e <100 mUI/ml

b) buen respondedor antiHBs \geq 100 e \leq 400 mUI/ml

c) respondedor óptimo >400 mUI/ml

II.2.4.6.- Recogida de información: encuesta epidemiológica

La recogida de información , encuesta epidemiológica y administración de la vacuna era realizada por enfermeras y facultativos entrenados a tal efecto. En el momento previo a la extracción de la muestra para determinar serología prevacunal, se comenzaba la primera fase de dos para la cumplimentación de una encuesta de recogida de datos (anexo nº III). El formulario era realizado por el entrevistador en la primera fase. y la segunda fase se separaba de la primera en el momento de la pregunta sobre

reactividad de la vacuna (siguientes dosis y extracción de muestra para el test postvacunal), pretendíamos con ésto no inducir falsos positivos

La encuesta versaba sobre detalles de tipo personal y demográficos como la edad, sexo, peso, talla, y Hospital al que pertenecían. El peso y la talla eran registrados por el entrevistador en la primera fase También interrogábamos sobre los años de servicio en el medio sanitario, para utilizarlo en el estudio de la prevalencia de infecciones por el VHB. Nos interesaba saber también la prevalencia según las diferentes áreas de riesgo al interesarnos por los servicios hospitalarios en que hubieran trabajado.

Asimismo interrogábamos acerca del consumo de tabaco. En la pregunta sobre antecedentes alérgicos, incidíamos en la veracidad de ésta sintomatología admitiendo sólo los previamente diagnosticados médicamente, y con manifestaciones actuales o con sintomatología clara.

1ª fase de la encuesta:

1.-Nombre y apellidos

2.-Hospital

3.-Edad

4.-Sexo

5.-Peso y talla

- 6.-Años de servicio en el medio laboral sanitario
- 7.-Servicios del hospital en que haya trabajado
- 8.-Consumo de tabaco, en caso de ser positivo indicar nº de cigarrillos/ida
- 9.-Uso de anticonceptivos orales
- 10.-Antecedentes alérgicos y en caso positivo indicar formas de presentación
- 11.-Amigdalectomias
- 12.-Accidentes ocupacionales por inoculación parenteral o por salpicaduras con restos de material biológico, fundamentalmente sangre

Hasta aquí llegaba la cumplimentación de la primera parte de la encuesta.

En el momento de administración de la segunda y siguientes dosis de vacuna, incluyendo el momento de extracción de muestra para el test postvacunal, se procedía a la realización de la segunda fase.

2ª fase de la encuesta:

- 13.- Reactividad a la vacuna?, en caso afirmativo indicar forma de presentación:

- a) dolor
- b) eritema local
- c) hinchazón, tumefacción
- d) febrícula o fiebre
- e) malestar general
- e) erupción cutánea

14) Rigor en el calendario vacunal. En caso contrario indicar la desviación en días en la recepción de las dosis

15) Comentarios

Hubo una tercera fase para la cumplimentación de la encuesta en el momento de anotar la titulación del anti-HBs como test postvacunal, y los posibles refuerzos por mala respuesta. Los datos referentes a fechas, dosis, y rigor en el calendario vacunal, fueron confrontados con los registros de los servicios de enfermería y de laboratorio encargados de la administración de las vacunas.

II.2.5.- DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO. CRITERIOS UTILIZADOS EN LA INVESTIGACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA LA PREVALENCIA DE VHB EN TRABAJADORES SANITARIOS

II.2.5.1.-Edad

Es conocido que a nivel de población general la prevalencia de hepatitis B aumenta con la edad,¹²⁷ siendo mínima en la infancia y máxima en las ultimas décadas de la vida. Estratificamos por grupos de edades para estudiar cómo se comportaban los marcadores serológicos de infección pasada o cronicidad por VHB:

- a) mayor o igual a 18 y menor a 30 años
- b) mayor o igual a 30 y menor a 40 años
- c) mayor o igual a 40 y menor a 50 años
- d) mayor o igual a 50 y menor a 63 años

II.2.5.2.- Años de servicio como trabajador sanitario

En el momento de realizar los marcadores prevacunales el hospital mas joven tenia ocho años de antigüedad, existiendo un numeroso grupo de trabajadores que empezó su actividad profesional a la vez que el hospital, por lo que decidimos al estudiar la antigüedad del personal formar 3 categorías en múltiplos de ocho:

- a) < ocho años
- b) >o igual a ocho e inferior o igual a dieciséis
- c) >a dieciséis

En cada una de estas categorías observamos la prevalencia de marcadores positivos.

II.2.5.3.- Según estamento profesional

Los trabajadores incluidos en el estudio fueron clasificados según categorías profesionales y según áreas de riesgo:

Según categorías profesionales:

- Médicos y otros facultativos
- ATS, DUE´s, Y FP2
- Auxiliares clínicos
- Limpieza
- Mantenimiento
- Otros (administrativos, cocina)

II.2.5.4.- Según áreas de riesgo

Formamos grupos con las siguientes áreas de riesgo:

Laboratorio

Diálisis

Cirugía (Quirófanos)

UVI

Urgencias

Limpieza

Otros (Administrativos, cocina)

Hospitalización

Es necesario aclarar que éstas categorías están formadas por personal exclusivo de dichas áreas. El área de hospitalización puede incluir personal pertenecientes a departamentos como cirugía y diálisis. A las áreas de cirugía y diálisis pertenecen los trabajadores que desarrollan sus funciones en ellas.

II.2.5.5.- Según accidentes de inoculación parenteral

Nos interesaba conocer el índice de accidentalidad por inoculación con materiales biológicos potencialmente infecciosos. Estos materiales biológicos eran fundamentalmente sangre. Se interrogaba en la encuesta

acerca de la incidencia de pinchazos accidentales con agujas, bisturíes, o algún otro objeto punzante contaminado, (no necesariamente conocido de infección por VHB) a lo largo de su vida profesional. Con este dato se investigaba alguna relación entre hepatitis B pasadas en el momento de realizar la serología prevacunal y la correlación con accidentes por inoculación con productos biológicos procedentes de pacientes. Se formaron dos grupos:

- a) Si accidentes parenterales
- b) No accidentes parenterales

En estos dos grupos se estudió la prevalencia de marcadores de VHB positivos.

II.2.6.- DESCRIPCION DEL PROTOCOLO. CRITERIOS UTILIZADOS EN LA INVESTIGACION DE LOS DIVERSOS FACTORES DE RIESGO QUE PUEDEN INFLUIR EN LOS NIVELES Y TITULOS DE SEROPROTECCION POSTVACUNALES

II.2.6.1.- Edad

Se realizaron estudios por grupos de edades. Realizamos varios grupos de edades para observar como se comportaba el AchBs con el incremento de

los años. Los grupos etarios se han hecho teniendo en cuenta la propia distribución:

mayor o igual a 18 y menor a 30 años

mayor o igual a 30 y menor a 40 años

mayor o igual a 40 y menor a 50 años

mayor o igual a 50 años

Para obtener una distinción entre jóvenes y menos jóvenes, introdujimos la edad de 30 años como punto de corte para separar las dos categorías, así que realizamos otros dos grupos:

menor de 30 años

mayor o igual a 30 años

II.2.6.2.- Sexo.

Se ha estudiado la respuesta a la vacuna en función del sexo formando dos grupos.

II.2.6.3.- Índice de Masa Muscular (IMC).

Analizamos como se comportaba el sistema inmunitario frente a la vacuna del VHB en casos de sobrepeso y obesidad. Gracias a los datos de peso y

talla obteníamos el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso en Kg por la altura en metros elevada al cuadrado. Realizamos por un lado una vasta diferenciación entre sobrepeso y no obesos utilizando el IMC de 25 como punto de corte:

- a) IMC <25
- b) IMC igual o superior a 25

Por otro lado, categorizamos el IMC en cuatro categorías:

- a) IMC <20
- b) IMC igual o superior a 20 e inferior a 25
- c) IMC igual o superior a 25 e inferior a 30
- d) IMC igual o superior a 30

II.2.6.4.- Tabaco

Se estudió el comportamiento del antiHBs frente al tabaco. Se formaron dos grupos según el hábito de fumar: fumadores y no fumadores. A los fumadores se les interrogaba acerca del número de cigarrillos que consumían al día y se formaron otros dos grupos los que consumían diez o menos cigarrillos al día, y los que consumían más de diez.

a) No fumadores

b) Fumadores

b1) \leq 10 cigarrillos/día

b2) $>$ 10 cigarrillos/día

II.2.6.5.- Antecedentes alérgicos

En función de los antecedentes alérgicos de cada persona se estudia la respuesta vacunal. En el momento de la encuesta se insistía en la necesidad de que el cuadro alérgico constituyera una patología actual no siendo útiles los padecimientos referidos a la infancia. Se crearon dos categorías, se interrogaba en la encuesta en torno a la presencia de sintomatología alérgica diagnosticada. En los que respondían afirmativamente se incidía acerca del tipo de alergia, y las respuestas y posibilidades fueron estas:

bronquitis espásticas

rinitis

atopia

alergia medicamentosa

medicamentos

II.2.6.6.- Anticonceptivos orales

Al grupo de mujeres las clasificamos por el uso de anticoncepción oral en el momento de la vacunación para analizar el comportamiento frente a la inmunización.

II.2.6.7.- Amigdalectomías

Se dividió a la muestra en el grupo de amigdalectomizados y en el grupo de no amigdalectomizados con la finalidad de investigar la influencia sobre la respuesta inmunitaria.

II.2.7.- ANALISIS ESTADISTICO

Para las variables categóricas estudiadas en relación a su asociación con la respuesta inmunitaria a la vacunación, se analizó su distribución en cada uno de los cuatro niveles de anticuerpos definidos, y dado el bajo número de individuos por categoría, se aplicó el test exacto de Fischer para valorar la significación estadística de las diferencias en las distribuciones observadas. Para las variables continuas supuestamente relacionadas con la respuesta inmune, se estimó su media y desviación estándar para cada una de los

nivles de anticuerpos, y se realizó un test de tendencia no paramétrico, extensión del Wilconxon Rank Sum Test y del test de Kruskal-Wallis.

La variable respuesta (nivel de anticuerpo) se recodificó en dos categorías (punto de corte 10 mUI/ml) y fue estimada su asociación con las variables estudiadas supuestamente relacionadas con la respuesta inmune mediante análisis de regresión logística uni y multivariante, obteniéndose Odds Ratio e intervalos de confianza del 95%, siendo la categoría de referencia la presencia de respuesta inmune (anticuerpo \geq 10 mUI/ml).

Se incluyeron en la regresión multivariante sólo aquellas variables para las cuales la significación estadística en el análisis univariante fue <0.25 . Se utilizó el “*change-in-estimate method*” como criterio de permanencia de una variable en el modelo. La idoneidad del modelo final se estimó mediante el “*Ilosmer and Lemeshow goodness of fit test*”. Se utilizó el paquete estadístico STATA VERSIÓN 5.0 FOR WINDOWS para la realización de los análisis estadísticos. El nivel alfa de significación establecido fue de 0.05.

Capítulo 3

Resultados

III.- RESULTADOS

III.1.- CARACTERISTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO

El **total de individuos** que participan en el estudio pertenecientes a los cuatro Hospitales asciende a doscientos cuarenta. Fueron excluidos del programa de vacunación diecinueve trabajadores por poseer serología positiva en los análisis prevacunales, cinco de ellos mantenían dos marcadores positivos (26,3%). En los cinco casos era común la presencia del el anti-HBc, en cuatro de ellos se le adicionaba el anti-HBs, y en uno sólo el HbsAg.

La **edad media** de la muestra total (se incluyen los diecinueve que poseían marcadores positivos) era de 32.4 ± 9.0 años. En cuanto al **sexo**, el 21.7% correspondió a varones y el 78.3% a mujeres.

La media de **años de servicio** fue de 8.3 años. En cuanto a la variable **obesidad**, si aplicamos como punto de corte para diferenciar entre normalidad y sobrepeso el IMC de 25, encontramos que en la muestra total los que poseen un IMC mayor o igual a 25 suponen el 31.7%, mientras que los de $IMC < 25$ son el 68.3%.

El **consumo de tabaco** se reparte de la siguiente manera: fumadores 49.2%, no fumadores 50.8%. En cuanto a las **alergias**, describieron algún tipo de alergia el 18.3%, no describieron algún tipo de alergia el 81.2%.

Las mujeres practicaban la **anticoncepción oral** el 23.4% de la muestra total y no la usaban en 76.6%. Durante la niñez les fueron **extirpadas las amígdalas** al 25.4%, no siéndoles extirpadas al 74.6%.

III.2.- ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCION POR EL VHB EN EL GRUPO DE TRABAJADORES CON MARCADORES PREVACUNALES POSITIVOS

III.2.1.- SEGÚN SEXO Y GRUPOS DE EDAD

Previamente a la vacunación se realizó como se ha señalado en material y métodos, la determinación de marcadores del VHB (HBsAg, anti-HBc, antiHBs) a los 240 individuos que completaron todas las fases del estudio, resultando que dieciocho de ellos tenían antiHBc positivo, (cinco de éstos también el anti-HBs), y además uno de ellos resultó ser portador crónico del HBsAg. Este último, no tenía marcadores de replicación vírica ni HBeAg ni DNA viral, y por el contrario si poseía positivo los antiHBe.

Por lo tanto, resultaron con algún marcador positivo el 7.9% de los trabajadores, ninguno de los cuales había sido previamente vacunado. De ellos, catorce fueron mujeres y cinco hombres, lo que referido en cada caso a la población estudiada, significa que el 7.4% de las mujeres y el 9.61% de los hombres habían padecido hepatitis.

Al categorizar a los individuos que habían padecido la infección por el VHB por **edades**, se observa como en el segmento de menores de 30 años la prevalencia de la infección es mínima (1.9%), y en el grupo de mayores de 50 es máxima (20%).(Tabla 10, gráfico 4)

GRUPOS ETARIOS	% GRUPO ETARIO (VHB+)
³ 18-<30 años	1.94% (2)
³ 30-<40 años	11.95% (11)
³ 40-<50 años	10% (3)
³ 50-<63 años	20% (3)

Tabla nº 10: .Marcadores positivos prevacunales distribuidos por grupos de edades

III.2.2.- SEGÚN AÑOS DE SERVICIO COMO TRABAJADOR SANITARIO

La variable **antigüedad en el puesto de trabajo** fue categorizada en tramos de 8 años. El grupo más numeroso corresponde a los trabajadores con

menos de ocho años de antigüedad en el medio sanitario, mientras que el más escaso se corresponde con los trabajadores más antiguos. Merece la pena destacar que la prevalencia mayor de hepatitis B pasadas se encuentra en el grupo de trabajadores con más años de servicio en el área de profesiones sanitarias (Tabla nº 11, gráfico nº 5)

ANTIGÜEDAD (AÑOS)	TOTAL MUESTRA	MARCADORES POSITIVOS
< 8	59.16% (142)	7.04% (10)
≥ 8 ≤16	30% (72)	8.33% (6)
>16	10.83% (26)	11.53% (3)

Tabla nº 11: Marcadores prevacunales positivos estratificados por años de servicio como trabajador sanitario



Grafico nº 4

III.2.3.- SEGÚN CATEGORIAS PROFESIONALES

La distribución por categorías profesionales de éstos trabajadores se refleja en la Tabla 12. Los Técnicos en Formación Profesional de 2º grado (FP2) pertenecientes a la plantilla de los Servicios de Radiología y Laboratorio han sido incluidos en la categoría de ATS y DUE, debido a que su actividad profesional coincide con la de éstos últimos en los citados servicios.

Los auxiliares de clínica son el grupo más numeroso, constituyendo las limpiadoras y administrativos los grupos con la prevalencia más alta de infección por el VHB (Tabla nº 12, gráfico 6)

CATEGORIAS PROFESIONALES	VHB POSITIVOS CATEGORIAS P.
Médicos	7.7%
ATS DUEs FP2	5.8%
Auxiliares clínicos	7.6%
Limpieza	12.5%
Mantenimiento	0%
Otros (Administrativos, etc)	12.5%

Tabla nº 12: Marcadores prevacunales positivos según categorías profesionales

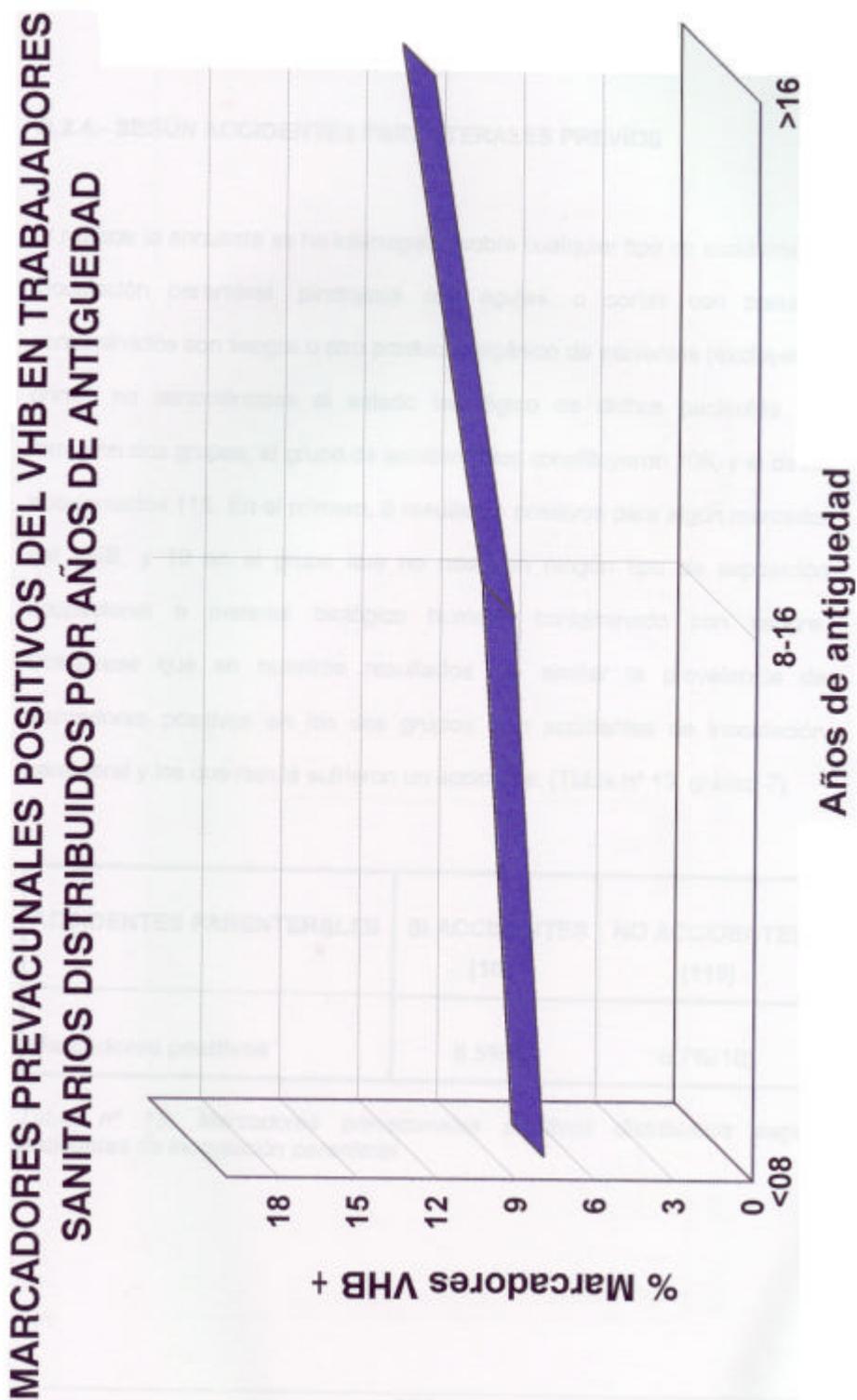


Grafico nº 5

III.2.4.- SEGÚN ACCIDENTES PARENTERALES PREVIOS

Al realizar la encuesta se ha interrogado sobre cualquier tipo de accidente de inoculación parenteral: pinchazos con agujas, o cortes con bisturíes contaminados con sangre u otro producto orgánico de pacientes (excluyendo orina), no conociéndose el estado serológico de dichos pacientes. Se formaron dos grupos, el grupo de accidentados constituyeron 106, y el de no accidentados 115. En el primero, 9 resultaron positivos para algún marcador del VHB, y 10 en el grupo que no relataron ningún tipo de exposición ocupacional a material biológico humano contaminado con sangre. Obsérvese que en nuestros resultados fue similar la prevalencia de marcadores positivos en los dos grupos: con accidentes de inoculación parenteral y los que nunca sufrieron un accidente. (Tabla nº 13, gráfico 7)

ACCIDENTES PARENTERALES	SI ACCIDENTES (106)	NO ACCIDENTES (115)
Marcadores positivos	8.5%(9)	8.7%(10)

Tabla nº 13: Marcadores prevacunales positivos distribuidos según accidentes de inoculación parenteral.

MARCADORES PREVACUNALES DEL VHB POSITIVOS EN TRABAJADORES SANITARIOS DISTRIBUIDOS POR CATEGORIAS PROFESIONALES

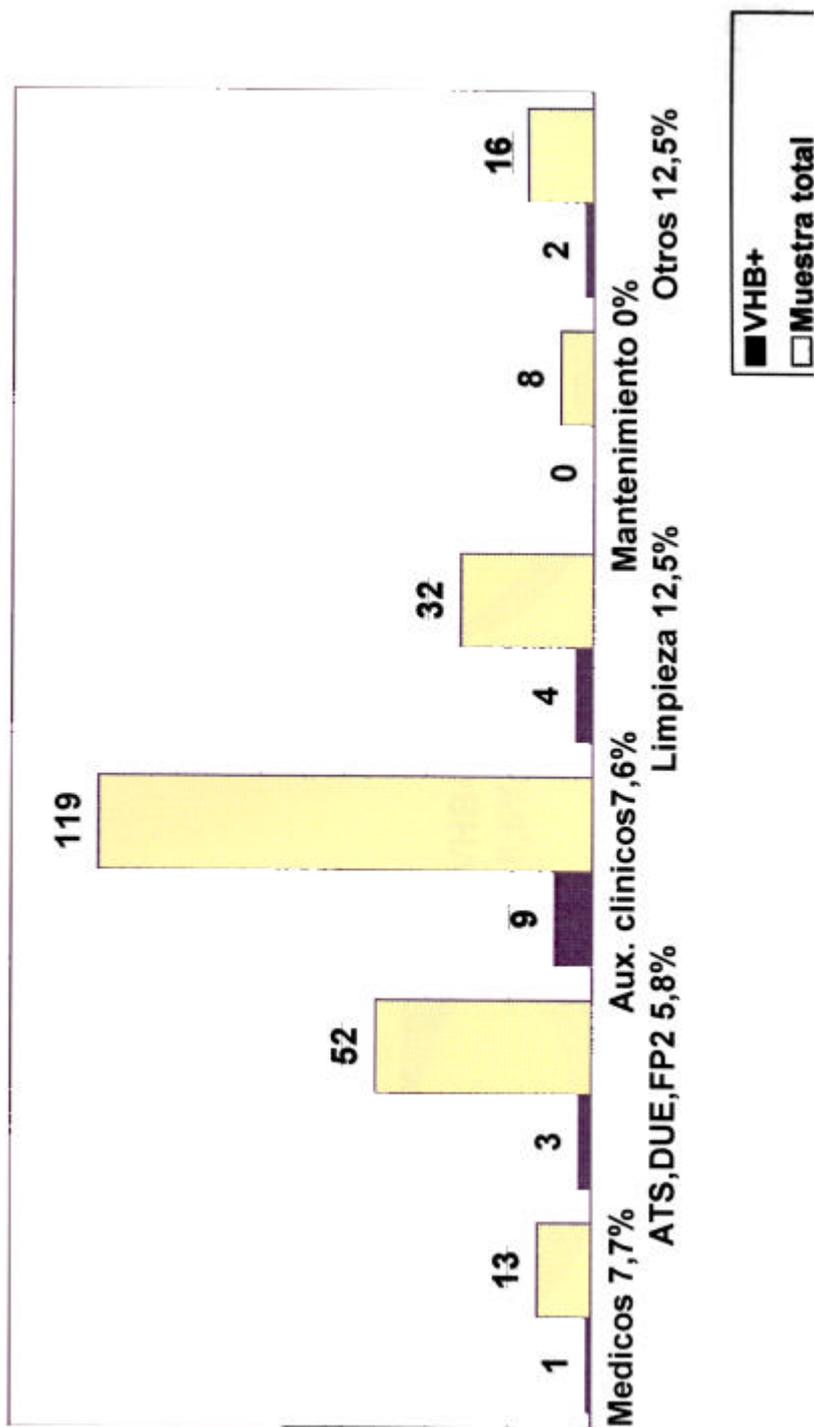


Grafico nº 6

**MARCADORES PREVACUNALES DEL VHB POSITIVOS
DISTRIBUIDOS SEGUN ACCIDENTES CON AGUJAS U
OBJETOS PUNZANTES CONTAMINADOS CON SANGRE**

SI ACCIDENTES NO ACCIDENTES

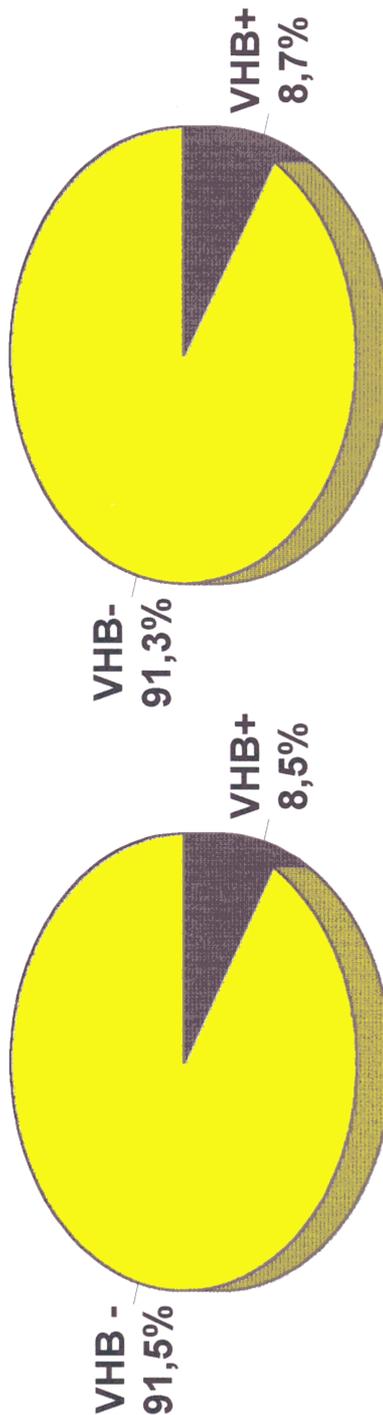


Grafico nº 7

III.2.5.- SEGÚN AREAS DE RIESGO

La prevalencia de la infección por el VHB en los cuatro hospitales se ha estudiado diferenciándola en ocho áreas clásicas de riesgo. Se observa como las áreas de laboratorio, limpieza, urgencias y UVI's poseen los índices mas altos de infección (Tabla nº 14, gráfico 8)

AREAS DE RIESGO	TOTAL AREA	% POR AREA	% DEL TOTAL
Laboratorio	14	14.28% (2)	10.52%(2)
Diálisis	0	0% (0)	0%(0)
Cirugía	27	3.70% (1)	5.26%(1)
UVI	31	9.67% (3)	15.78%(3)
Urgencias	21	14.28% (3)	15.78%(3)
Limpieza	32	12.5% (4)	21.05%(4)
Otros (adm., cocina)	24	12.5% (3)	15.78%(3)
Planta (Hospitalización)	91	3.29% (3)	15.78%(3)

Tabla nº 14: Marcadores prevacunales positivos según diferentes áreas de riesgo

MARCADORES PREVAQUINALES DEL VHB POSITIVOS DISTRIBUIDOS POR AREAS DE RIESGO

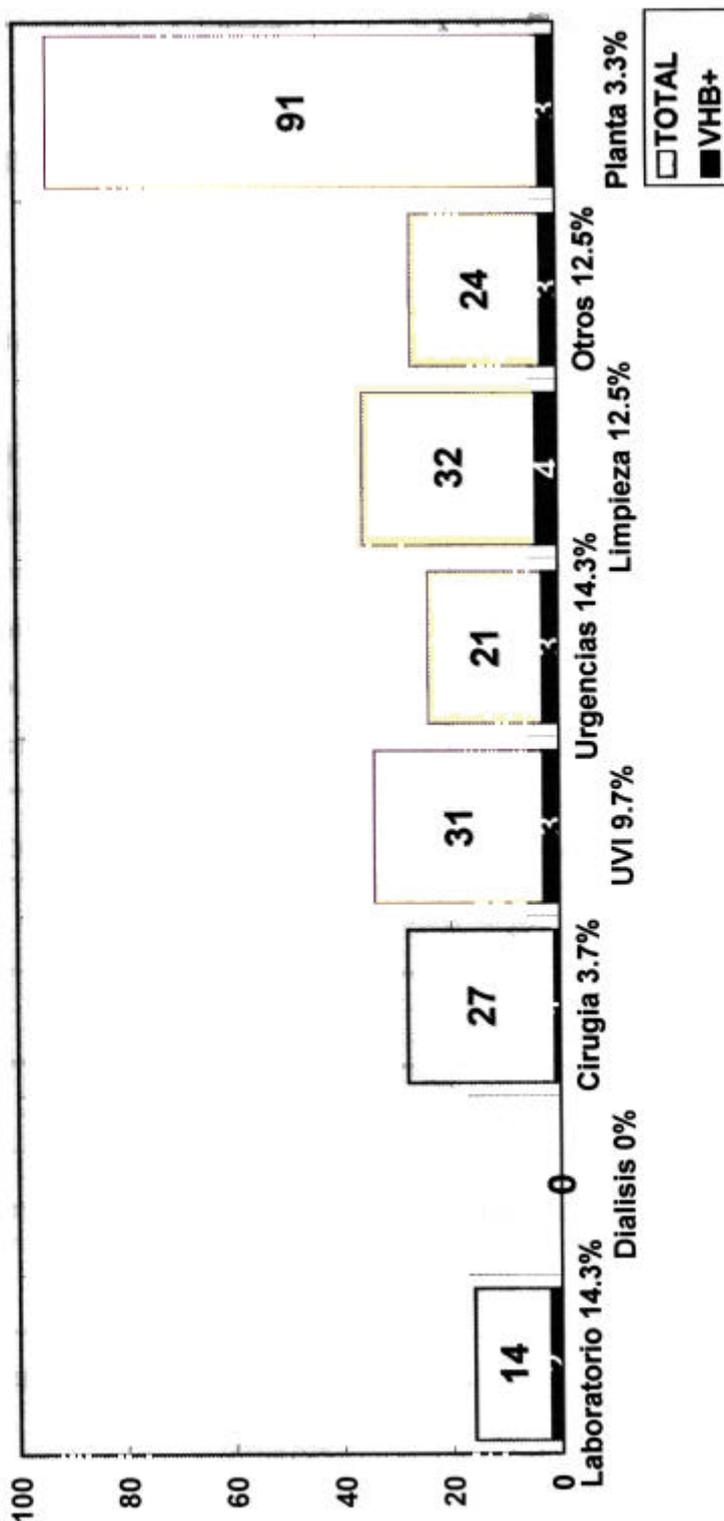


Grafico nº 8

III.3.- RESPUESTA INMUNITARIA A LA VACUNACION

III.3.1.- RESULTADOS GLOBALES

El porcentaje de personas en las que se produjo una **seroconversión** con niveles de anticuerpos que se consideran protectores fue del 91.4% después de la pauta de vacunación con tres dosis (0-1-6), elevándose ésta cifra al 94.5% cuando se añadía una cuarta dosis a aquellos en los que no se obtuvo una respuesta inmunitaria que superaba 10 mUI/ml. Los **niveles de anticuerpos** obtenidos son los que figuran en la Tabla nº 15 (Gráfico 9 y 10)

NIVELES DE ANTICUERPOS.	PAUTA 0-1-6 (MESES)	CON REFUERZO (4ª DOSIS)
<10 mUI/ml	8.6% (19)	5.4% (12)
≥10 mUI/ml	91.4% (202)	94.5% (209)
10-99 mUI/ml	9.1% (20)	9.5% (21)
100-400 mUI/ml	17.6% (39)	19% (42)
>400 mUI/ml	64.7% (143)	66.1% (146)

Tabla nº 15: Niveles de anticuerpos de superficie post-vacunales

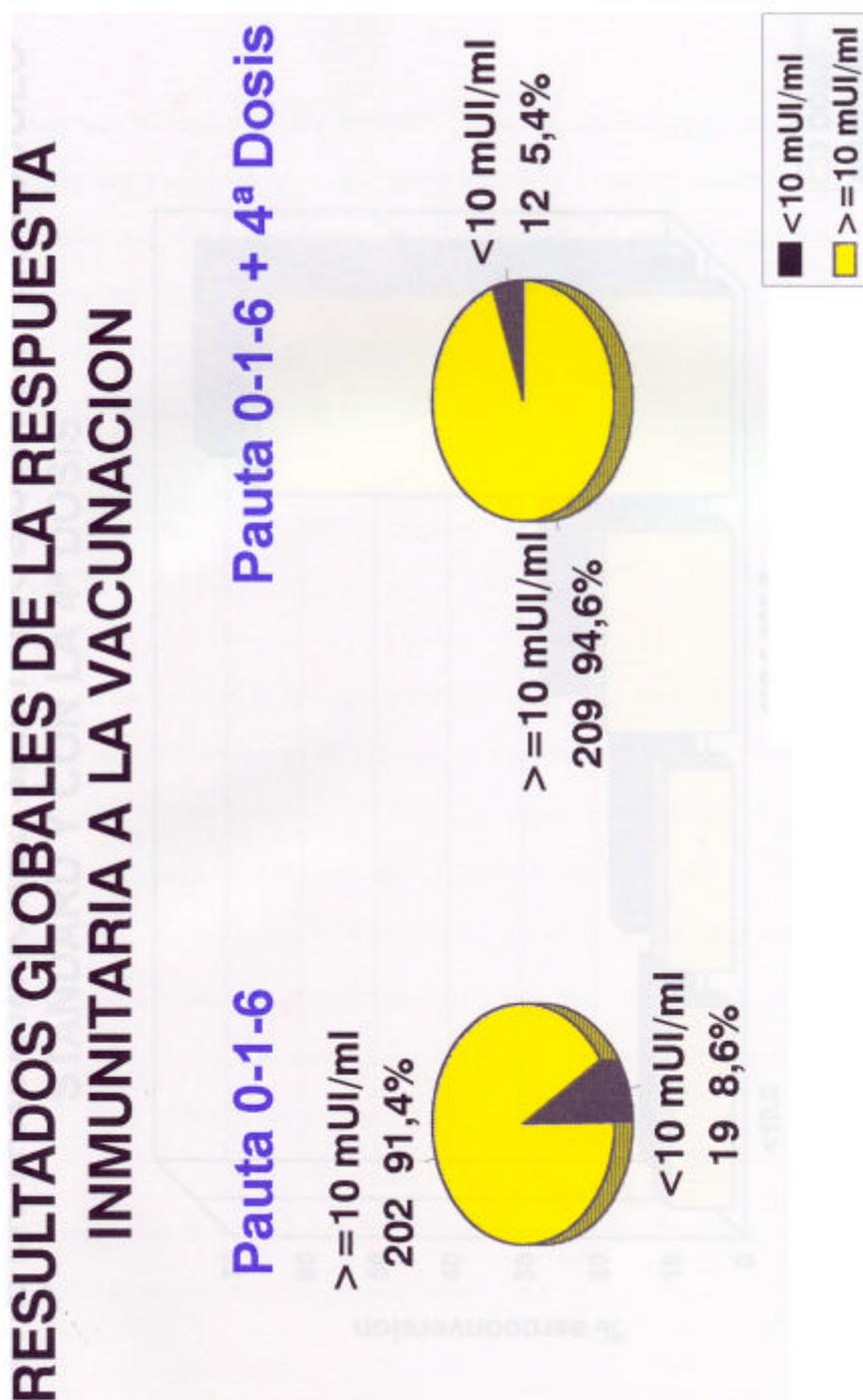


Grafico nº 9

CATEGORIZACION DE LA RESPUESTA INMUNITARIA A LA VACUNA DEL VHB EN TRABAJADORES SANITARIOS CON EL PROTOCOLO STANDARD Y CON LA 4ª DOSIS

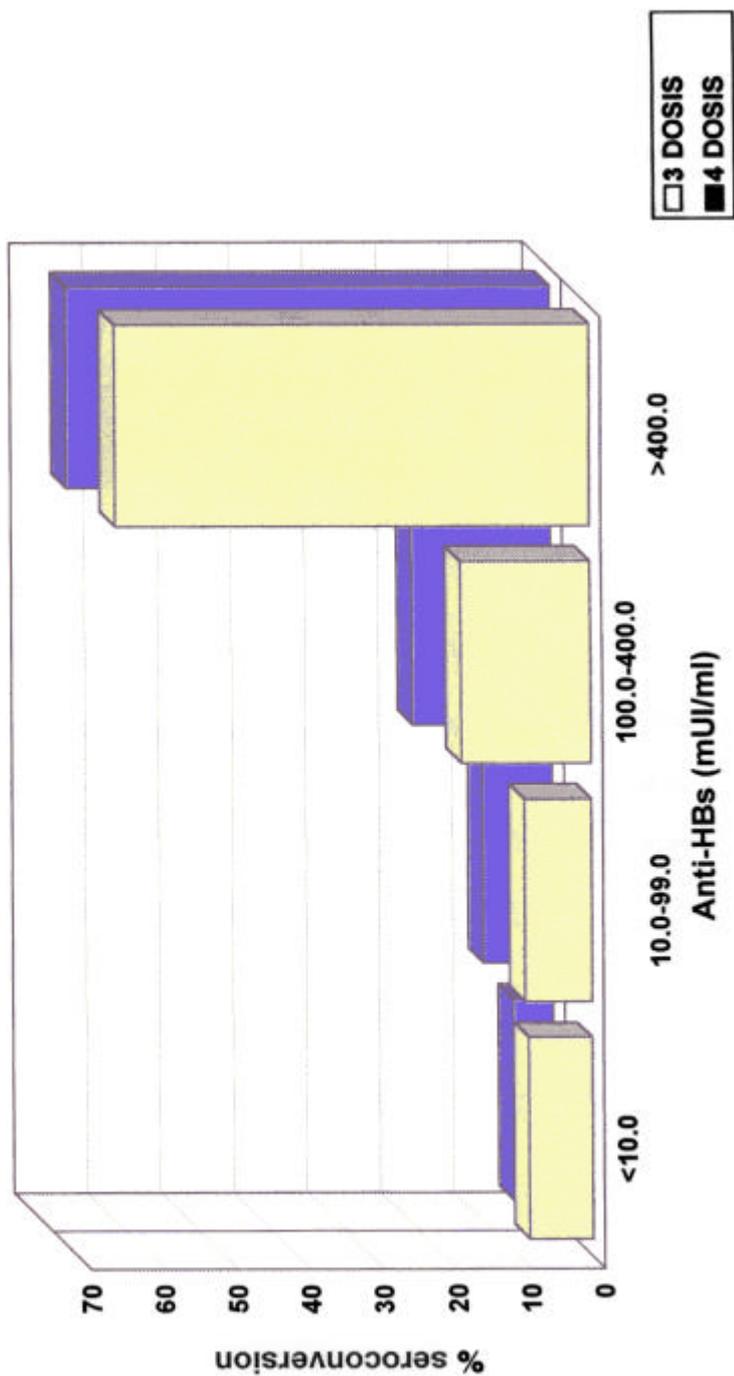


Grafico nº 10

Al estratificar la respuesta del anti-HBs (Tabla 15), el 64.7% de los que recibieron las tres dosis del protocolo habitual, y el 66.1% de los que necesitaron una cuarta dosis, desarrollan unos niveles de concentración que se pueden considerar óptimos (>400 mUI/ml). Hay que resaltar que las muestras no fueron diluidas para llegar a la concentración final por no considerarse necesario, ya que los objetivos de la vacunación habían sido conseguidos.

III.3.2.- SEGÚN EDAD

La edad media del total de la muestra ($n=221$) es de 31.9 años, con una DS de 8.8. La edad mínima es de 19 y la máxima de 62 años. La edad media de los no respondedores (anti-HBs < 10 mUI/ml) es de 34 ± 12 años. La edad media de los respondedores fue de 31.72 ± 8.4 , mientras que la de los pobres respondedores (entre 10 y 99 mUI/ml) fue de $37,9 \pm 8.6$ años y la de los buenos respondedores (entre 100-400) fue de 34 ± 9.5 años. Por último la edad media de los que desarrollan una respuesta óptima (>400) es de 30.3 ± 7.6 años. (Tabla nº16, gráfico 11)

Al utilizar el título de 100 mUI/ml como punto de corte, las diferencias entre las medias de edades es más notoria (Tabla nº 16)

EDADES MEDIAS DE LAS CUATRO CATEGORIAS DE RESPUESTA A LA VACUNA DEL VHB EN TRABAJADORES SANITARIOS

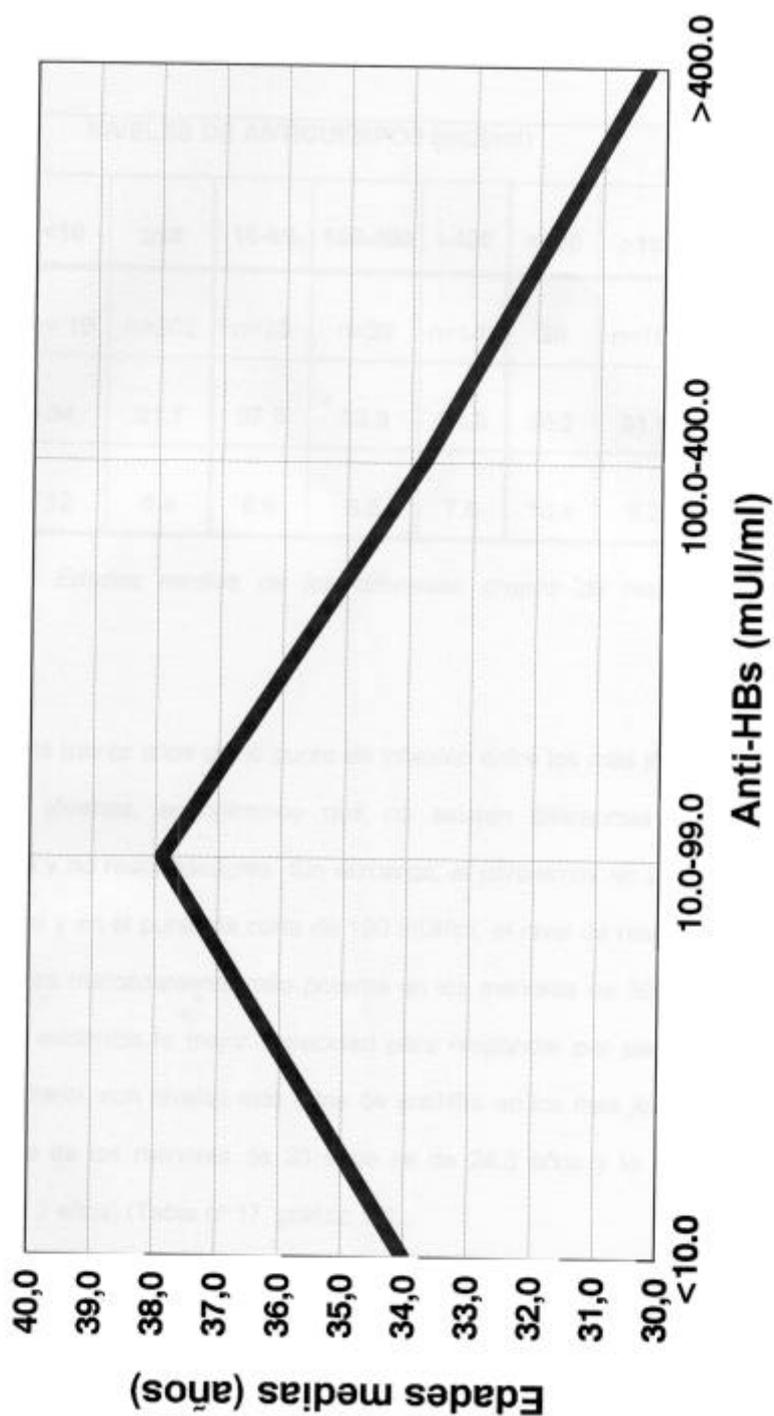


Grafico nº 11

NIVELES DE ANTICUERPOS (mUI/ml)							
	<10	≥10	10-99	100-400	>400	<100	≥100
	n= 19	n=202	n=20	n=39	n=143	39	n=182
Edad x (años)	34	31.7	37.9	33.8	30.3	36.2	31.0
DS	12	8.4	8.6	9.5	7.6	10.4	8.2

Tabla n^o 16.- Edades medias de los diferentes grupos de respuesta inmunitaria

Si utilizamos los treinta años como punto de inflexión entre los más jóvenes y los menos jóvenes, encontramos que no existen diferencias entre respondedores y no respondedores. Sin embargo, al centrarnos en el nivel de >400 mUI/ml y en el punto de corte de 100 mUI/ml, el nivel de respuesta de anticuerpo es marcadamente más potente en los menores de 30 años, por lo que se evidencia la mejor capacidad para responder por parte del sistema inmunitario, con niveles más altos de antiHBs en los mas jóvenes, (la edad media de los menores de 30 años es de 24.5 años y la de los mayores de 38.2 años) (Tabla n^o 17, gráfico 12).

CATEGORIZACION DEL Anti-HBs POSTVACUNAL UTILIZANDO COMO PUNTO DE CORTE LA EDAD DE 30 AÑOS

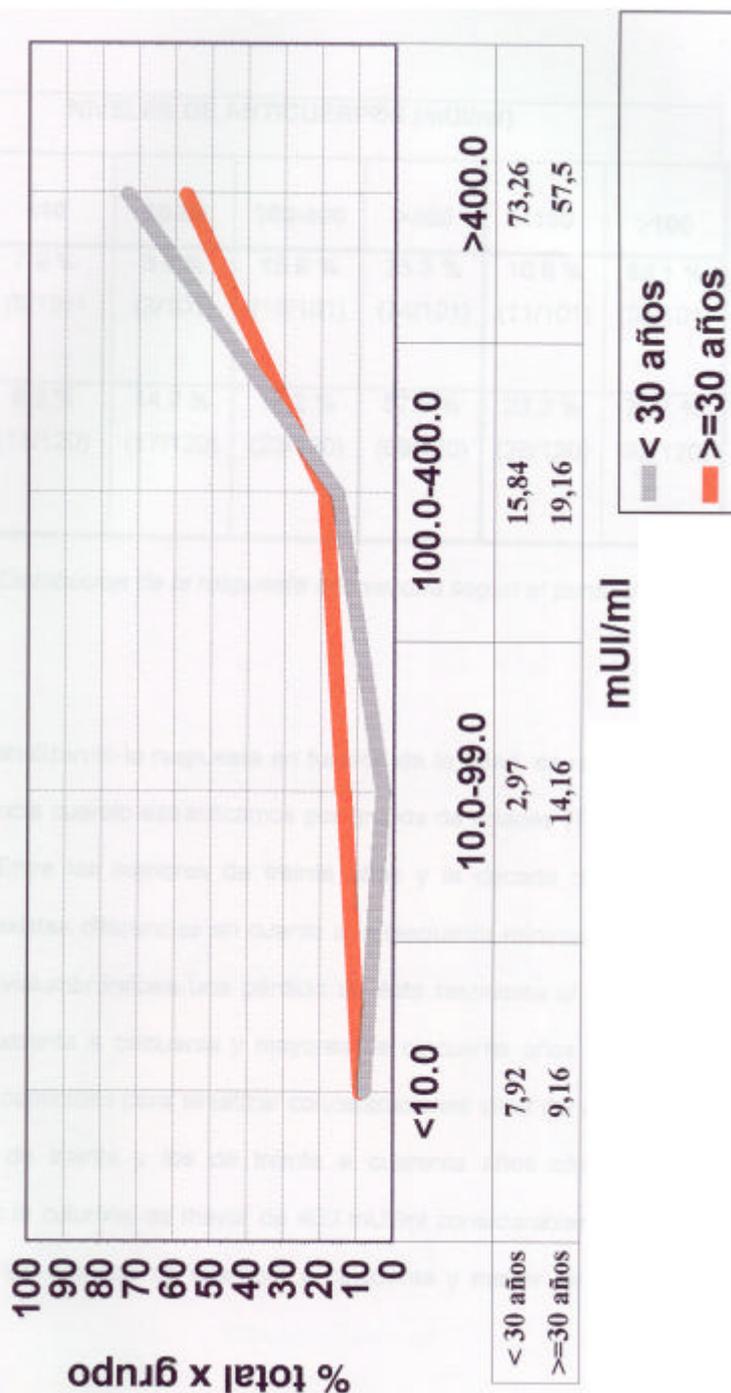


Grafico nº 12

NIVELES DE ANTICUERPOS (mUI/ml)						
EDAD	<10	10-99	100-400	>400	<100	≥100
< 30 a. x̄=24,5 ± 2.75	7.9 % (8/101)	3.0 % (3/101)	15.8 % (16/101)	73.3 % (74/101)	10.9 % (11/101)	89.1 % (90/101)
≥ 30 a. x̄=38.2 ± 7.1	9.2 % (11/120)	14.2 % (17/120)	19.2 % (23/120)	57.5 % (69/120)	23.3 % (28/120)	76.7 % (92/120)

Tabla nº 17.-Distribucion de la respuesta a la vacuna según el punto de corte de 30 años

Al continuar analizando la respuesta en función de la edad, se reproduce la misma tendencia cuando estratificamos por grupos de edades (Tabla nº 18, gráfico 13). Entre los menores de treinta años y la década de treinta a cuarenta no existen diferencias en cuanto a la respuesta mínima protectora (10 mUI/ml), vislumbrándose una pérdida de ésta respuesta al analizar la década de cuarenta a cincuenta y mayores de cincuenta años. Lo mismo ocurre con la capacidad para sintetizar concentraciones altas del anticuerpo, los menores de treinta y los de treinta a cuarenta años ofrecen unas respuestas en la columna de mayor de 400 mUI/ml considerablemente más intensas que los estratos de cuarenta a cincuenta y mayor de cincuenta años.

**CATEGORIZACION DEL Anti-HBs POSTVACUNAL DISTRIBUIDO
POR GRUPOS DE EDADES**

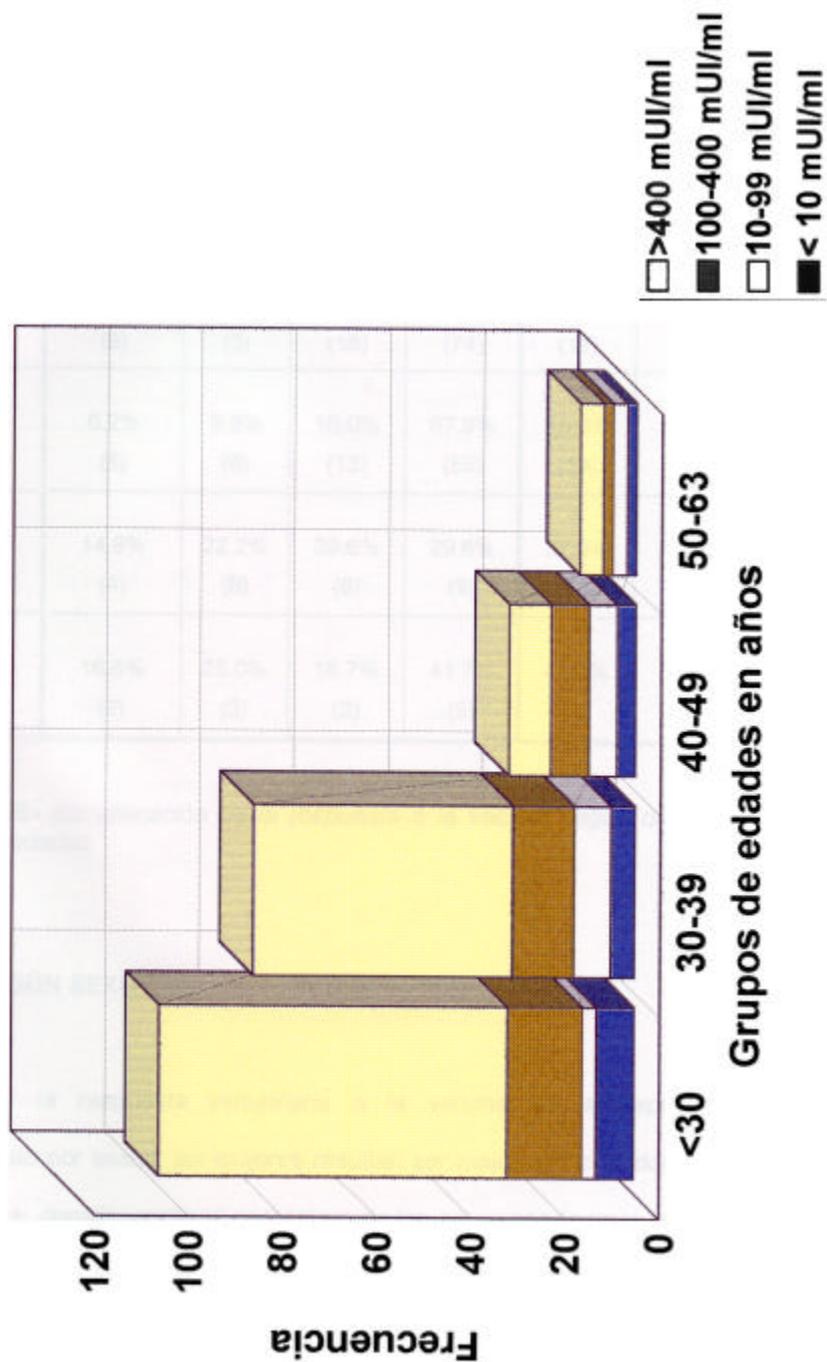


Grafico nº 13

NIVELES DE ANTICUERPOS (mUI/ml)						
EDAD	<10	10-99	100-400	>400	<100	≥100
<30 a n=101	7.9% (8)	3.0 % (3)	15.8% (16)	73.3% (74)	10.9% (11)	89.1% (90)
≥ 30-<40 n=81	6.2% (5)	9.9% (8)	16.0% (13)	67.9% (55)	16.0% (13)	83.9% (68)
≥ 40-<50 n=27	14.8% (4)	22.2% (6)	29.6% (8)	29.6% (9)	37.0% (10)	63.0% (17)
≥ 50-<63 n=12	16.6% (2)	25.0% (3)	16.7% (2)	41.7% (5)	41.7% (5)	58.3% (7)

Tabla n° 18.- Estratificación de la respuesta a la vacuna según diferentes grupos de edades

III.3.3.- SEGÚN SEXO

Al analizar la respuesta inmunitaria a la vacuna de la hepatitis B diferenciando por sexos, las mujeres resultan ser mejor respondedoras que los hombres, constituyendo el porcentaje de las no respondedoras casi tres veces menor que el de los varones. Sin embargo, la capacidad de síntesis de anticuerpos se ve influida en menor grado por el sexo cuando analizamos

las categorías de 100-400 mUI/ml y > 400 mUI/ml, no existiendo diferencias en el punto de corte de 100 mUI/ml (Tabla 19, gráfico 14).

NIVELES DE ANTICUERPOS (mUI/ml)						
	<10	10-99	100-400	>400	<100	≥100
	n=19	n=20	n=39	n=143	n=39	n=182
Mujeres n=174	6,3% (11)	10,9 % (19)	16,7 % (29)	66.1 % (115)	17.2 % (30)	82.7 % (144)
Hombres n=47	17% (8)	2,1 % (1)	21,3 % (10)	59.5 % (28)	19,1 % (9)	80,8% (38)

Tabla nº19.- Categorización de la respuesta inmunitaria a la vacuna según sexo

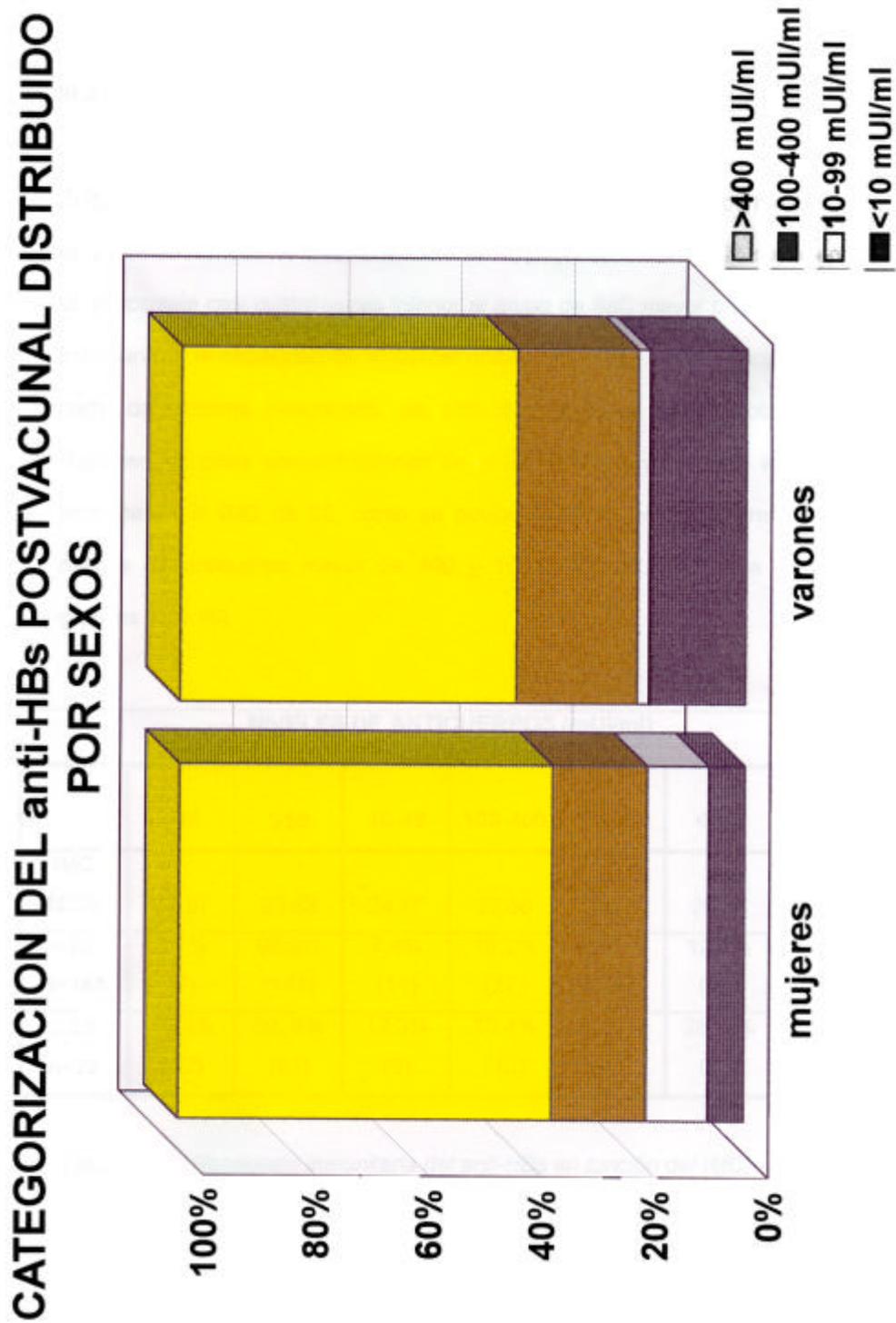


Gráfico nº 14

III.3.4.-SEGÚN INDICE DE MASA CORPORAL

El IMC medio de los menores de 25 es 21.88, el IMC medio de los mayores de 25 es 28.33. Los no respondedores en el grupo de inferior a 25 suponen un porcentaje casi cuatro veces inferior al grupo de IMC mayor o igual a 25. En cuanto a la capacidad de sintetizar niveles elevados de anticuerpos por parte del sistema inmunitario, los individuos que no tienen sobrepeso disponen de unas concentraciones de anticuerpos mayores que los que sobrepasan el IMC de 25, como se puede observar en las columnas de niveles de anticuerpo mayor de 400 y 100 - 400 mUI/ml.(Tabla nº 20, gráficos 15 y 16).

NIVELES DE ANTICUERPOS (mUI/ml)							
	<10	≥10	10-99	100-400	>400	<100	≥100
IMC MEDIO	27.37	23.69	24.77	23.56	23.58	26.03	23.6
<25 n=148	4.7% (7)	95.2% (141)	7.4% (11)	18.2% (27)	69.6 % (103)	12.2% (18)	87.8% (130)
≥ 25 n=73	16.4% (12)	83.6% (61)	12.3% (9)	16.4% (12)	54.8 % (40)	28.8 % (21)	71.2% (52)

Tabla nº20.- Respuesta inmunitaria del anti-HBs en función del IMC.

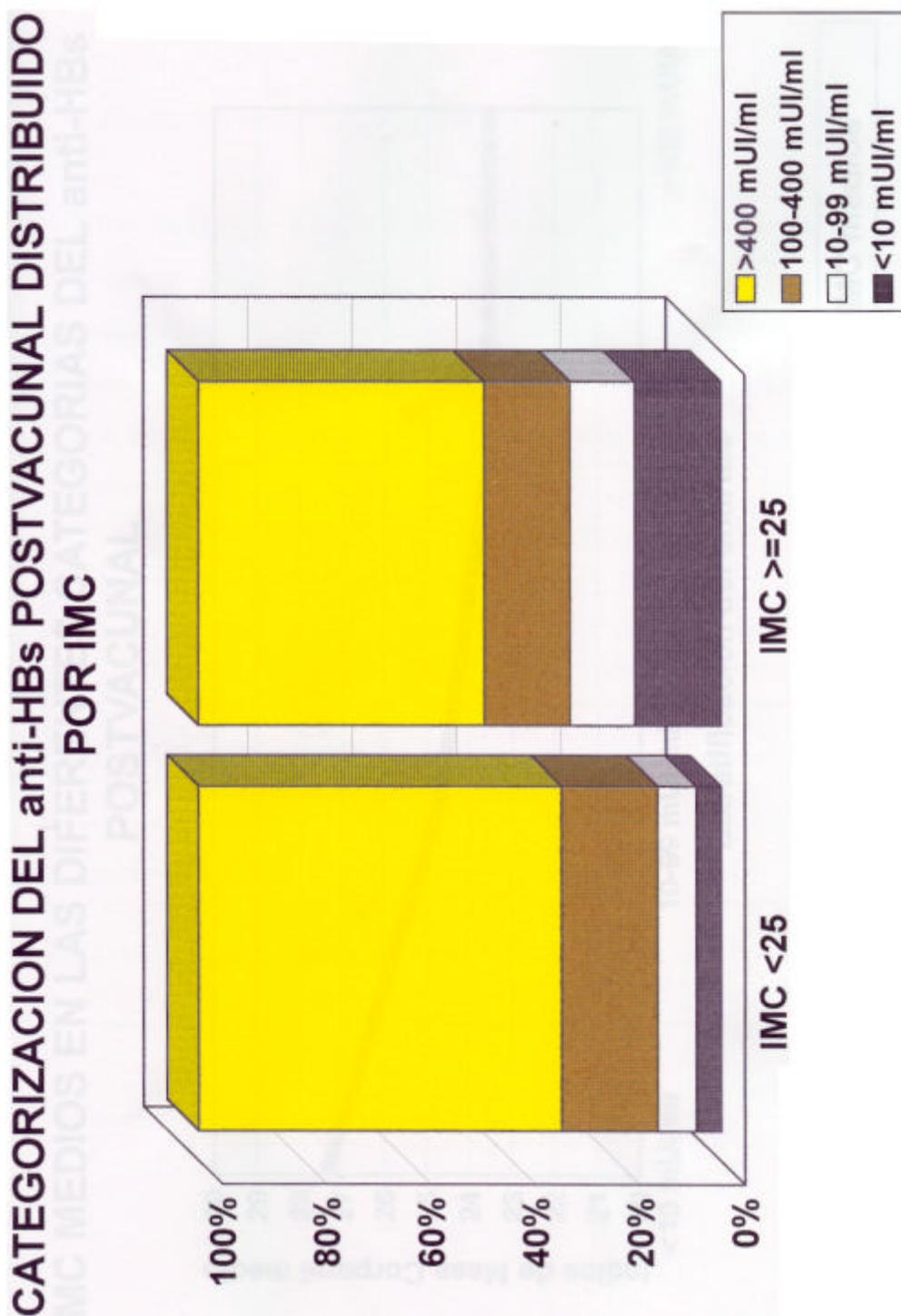


Gráfico nº 15

**IMC MEDIOS EN LAS DIFERENTES CATEGORIAS DEL anti-HBs
POSTVACUNAL**

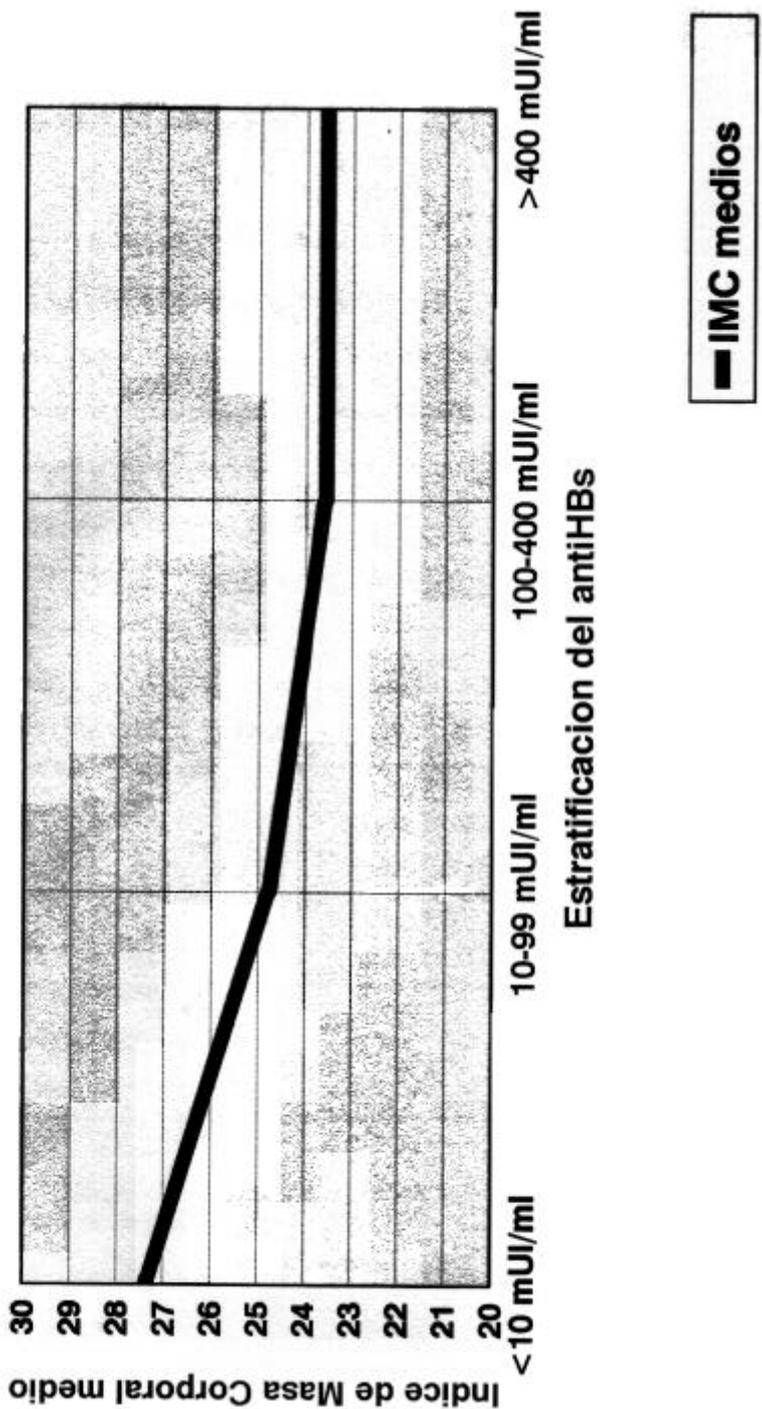


Gráfico nº 16

III.3.5.- SEGÚN HABITO TABAQUICO

En la Tabla nº 21 reflejamos la distribución tanto para fumadores como no fumadores. Esta distribución la haremos en respondedores y no respondedores, así como utilizando categorías de niveles de anticuerpos: los pertenecientes a respuesta superior e inferior a 100 mUI/ml, e incluso los que se sitúan entre 10-99 mUI/ml, 100-400 mUI/ml, y por último los que superan los 400 mUI/ml (Gráfico 17).

NIVELES DE ANTICUERPOS (mUI/ml)							
	<10 n=19	≥10 n=202	10-99 n=20	100-400 n=39	>400 n=143	<100 n=39	≥100 n=182
Fumadores n=109	5.5% (6)	94.5 % 103)	11% (12)	16.5% (18)	67% (73)	16.5% (18)	83.5 % (91)
cig/día	16.7	14.2	17	15.2	13.5	16.2	13.8
No fumad. n= 112	11.6% (13)	88.4 % (99)	7.1% (8)	18.7% (21)	62.5% (70)	18.7% (21)	81.2% (91)

Tabla nº 21 .- Respuesta inmunitaria a la vacuna de la hepatitis B en fumadores y no fumadores.

**CATEGORIZACION DEL antiHBs POSTVACUNAL DISTRIBUIDO
SEGUN HABITO TABAQUICO**

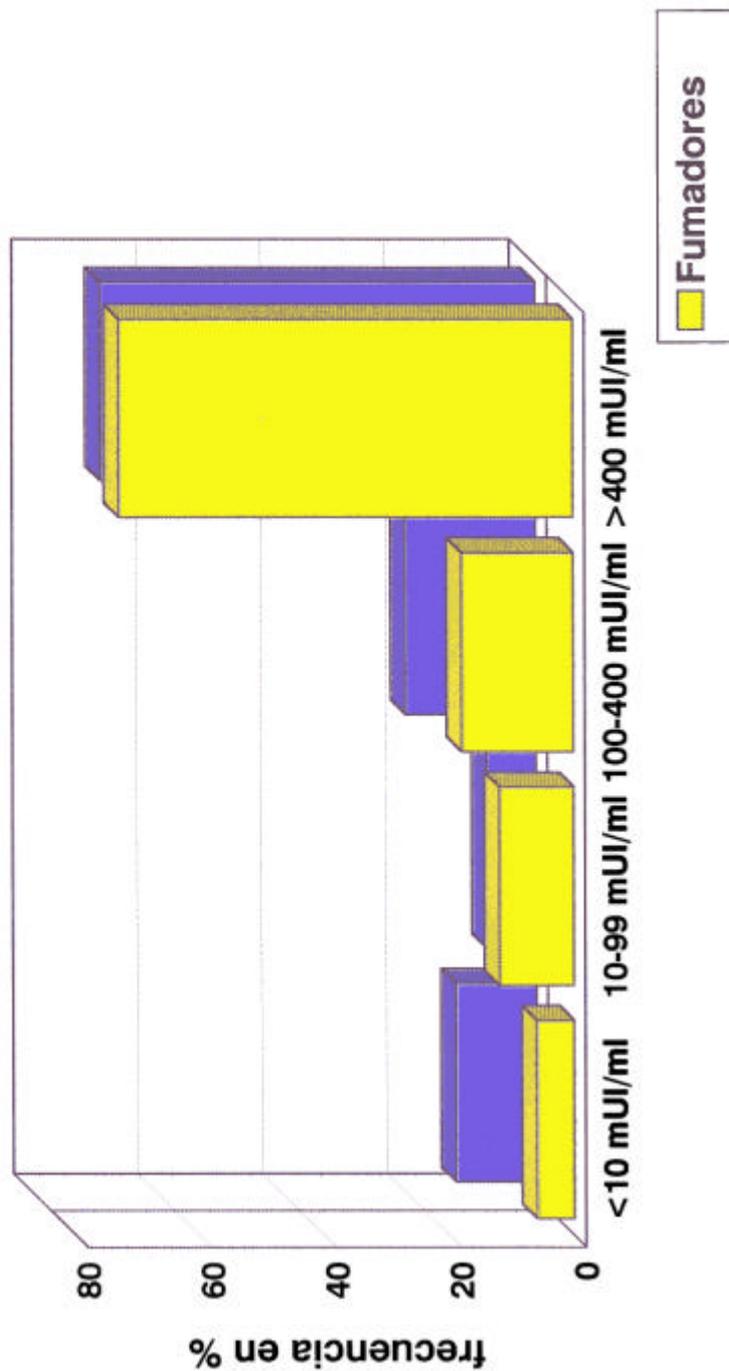


Grafico nº 17

III.3.6 .-SEGUN EL PADECIMIENTO DE CUADROS ALERGICOS

De los 221 trabajadores, 40 relataron clínica alérgica. La alergia medicamentosa constituyó el proceso alérgico que con más frecuencia se presentaba en nuestra muestra, le siguen las rinitis alérgicas y bronquitis asmática (Tabla 22, gráfico 18).

Rinitis alérgica	32.5 % (13)
Bronquitis asmática	12.5 % (5)
Medicamentos	50 % (20)
Alimentos	2.5 % (1)
Atopia	2.5 % (1)

Tabla nº 22.- Frecuencias por tipos de alergias en la muestra

Al estratificar la respuesta inmunitaria entre los individuos alérgicos y los no alérgicos, encontramos mayor frecuencia aparente de no respondedores entre los alérgicos. Si nos fijamos en el punto que separa a los pobremente

respondedores de los buenos respondedores (100 mUI/ml), también observamos mejores porcentajes en las personas no alérgicas.(Tabla 23, gráfico 19).

NIVELES DE ANTICUERPOS (mUI/ml)						
ALERGIA	<10	10-99	100-400	>400	<100	≥100
	19	20	39	143	39	181
SI (n=40)	12.5% (5)	7.5% (3)	7.5% (3)	72.5% (29)	22.5% (9)	77.5% (31)
NO (n=181)	7.7% (14)	9.4 % (17)	19.9 % (36)	63% (114)	17.1% (31)	82.9 % (150)

Tabla nº 23 .- Respuesta inmunitaria a la vacuna del VHB entre individuos alérgicos y no alérgicos.

FRECUENCIAS Y TIPOS DE ALERGIAS

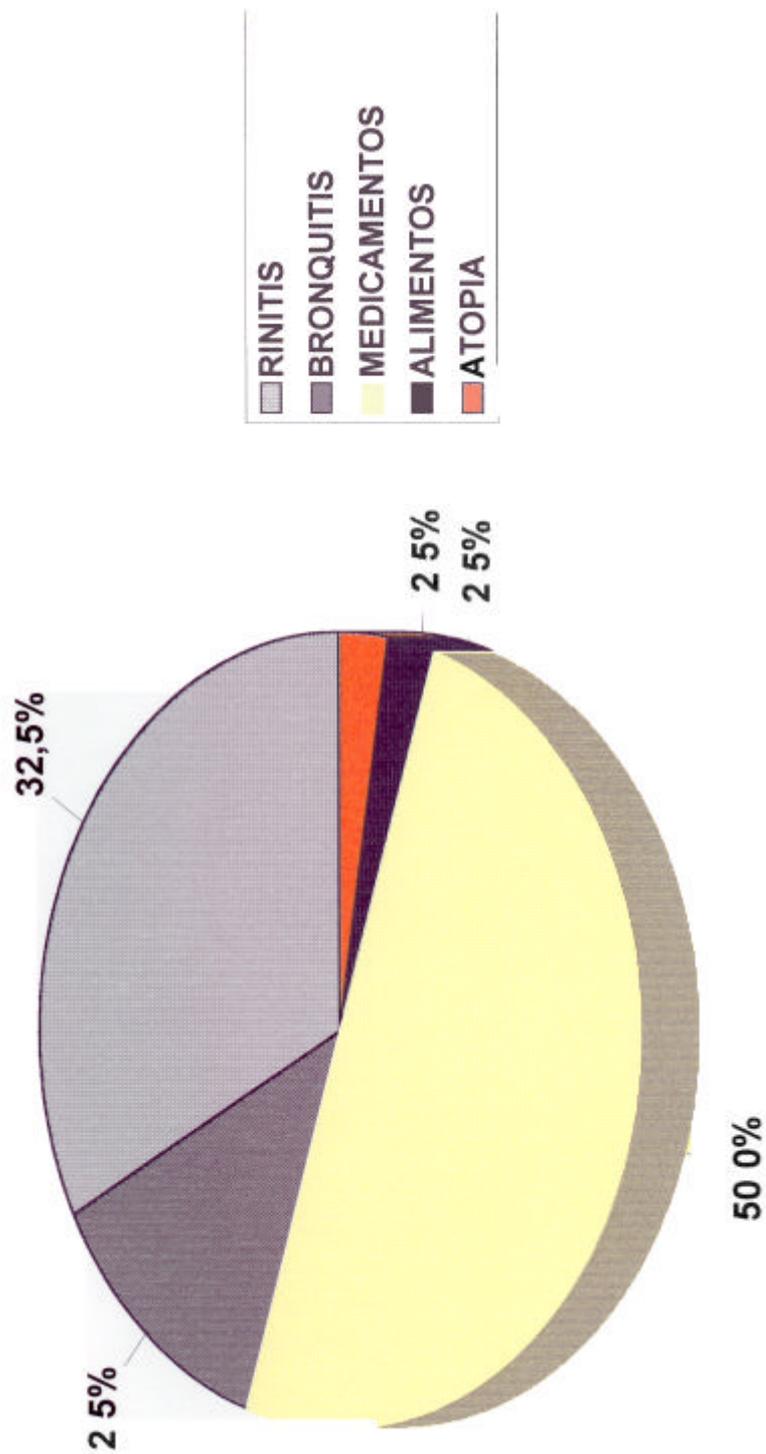


Grafico nº 18

DISTRIBUCION DEL anti-HBs POSTVACUNAL CATEGORIZADO SEGUN EL PADECIMIENTO DE CUADROS ALERGICOS

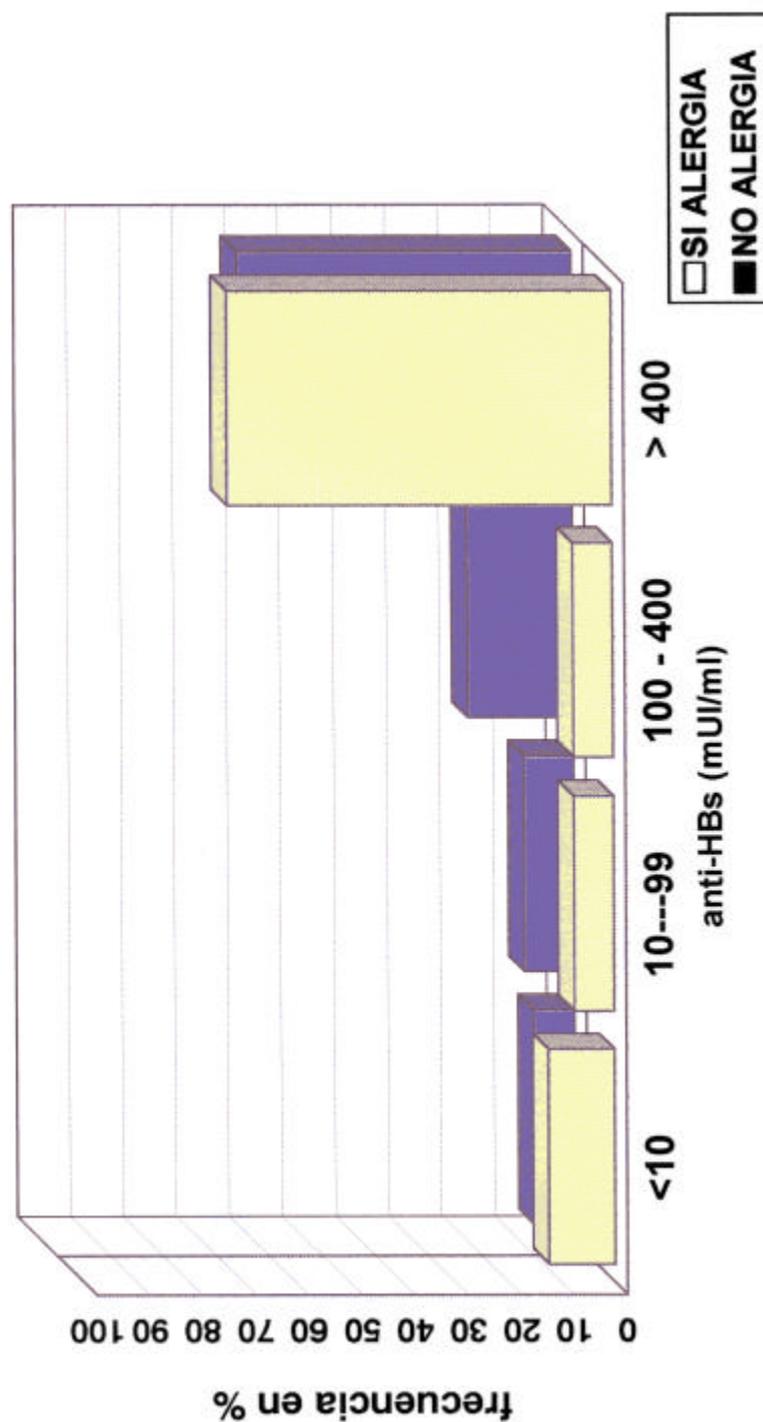


Grafico nº 19

III.3.7 .-SEGÚN LA UTILIZACION DE CONTRACEPTIVOS ORALES

De las ciento setenta y cuatro mujeres de la muestra utilizaban anticonceptivos orales, como mecanismo de control de la concepción, cuarenta. De entre ellas, sólo una respondió con niveles inferiores a 10 mUI/ml. Aparentemente no existen diferencias en los niveles de anticuerpos al estudiar las respuestas según las categorías que se reflejan en la Tabla 24 (Gráfico 20).

NIVELES DE ANTICUERPOS (mUI/ml)							
ANTICONC. ORALES	<10	≥10	10-99	100-400	>400	<100	≥100
SI n=40	2.5% (1)	97.5% (39)	10% (4)	7.5% (3)	80% (32)	12.5% (5)	87.5% (35)
NO n=134	7.5 % (10)	92.5% (124)	11.2 % (15)	19.4% (26)	62 % (83)	18.6% (25)	81.3% (109)

Tabla nº 24 .- Categorización de la respuesta inmunitaria entre las mujeres que usaban anticonceptivos orales

CATEGORIZACION DEL anti-HBs POSTVACUNAL SEGUN LA UTILIZACION DE CONTRACEPTIVOS ORALES

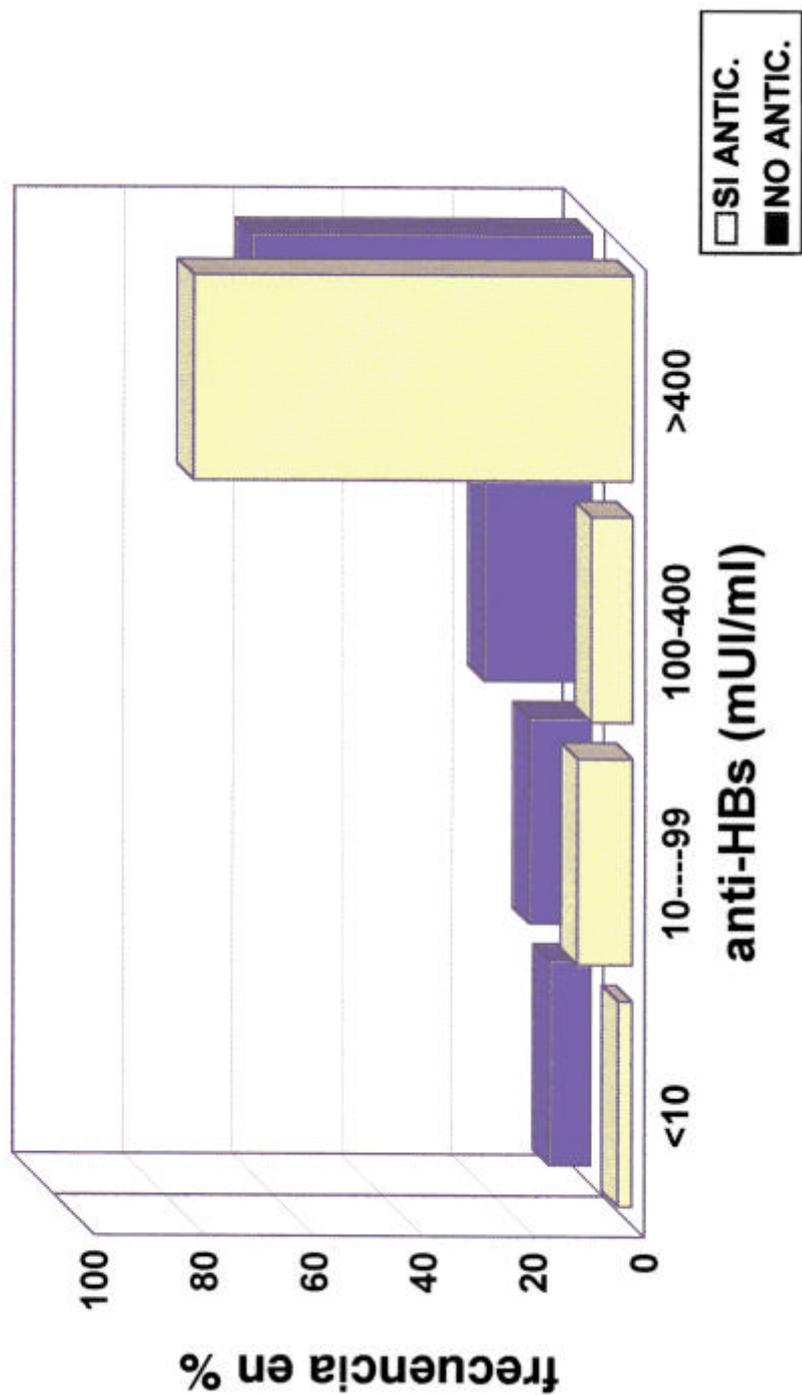


Grafico nº 20

III.3.8.- SEGÚN LA EXISTENCIA DE AMIGDALECTOMIAS PREVIAS

El numero de trabajadores amigdalectomizados durante la infancia fue de 54. No habian sido amigdalectomizados 167; el hecho de no poseer amígdalas faríngeas aparentemente influye únicamente en la respuesta mínima protectora (10 mUI/ml). La capacidad para obtener niveles altos de anti-HBs no parece estar afectada por la existencia de amigdalectomías previas.(Tabla 25)

NIVELES DE ANTICUERPOS (mUI/ml)							
	<10 19	≥10 202	10-100 20	100-400 39	>400 143	<100 39	≥100 182
SI n=54	11.1% (6)	88.9 % (48)	3.7% (2)	16.7 % (9)	68.5% (37)	14.8% (8)	85.2 % (46)
NO n=167	7.8% (13)	92.2% (154)	10.8 % (18)	18 % (30)	63.5 % (106)	18.6% (31)	81.4% (136)

Tabla nº 25.- Respuesta inmunitaria entre individuos amigdalectomizados y no amigdalectomizados.

Capítulo 4

Discusion

IV.- DISCUSION

IV.1.- PREVALENCIA GLOBAL DE LA INFECCION EN LA POBLACION DE ESTUDIO

La prevalencia global de infección fue del 7.91% lo que se sitúa en el rango obtenido de los numerosos estudios de prevalencia sobre el personal sanitario que es del 5-25%.^{56,57,61}

Evidentemente es una prevalencia baja dentro de los estudios realizados en los hospitales, pero téngase en cuenta que la mayoría de esos estudios fueron realizados en hospitales terciarios, seleccionando incluso al personal de servicios considerados de alto riesgo, en alguno de los cuáles la prevalencia puede aproximarse al 40%, y estando en cualquier caso dichos hospitales con porcentajes en torno al 20%.^{59,60}

Como hemos citado anteriormente, en el Hospital Universitario de Canarias en el año 1985 la prevalencia fue del 19.27%, si bien el programa se realizó incluyendo las unidades y servicios de mayor riesgo (datos no publicados facilitados por el Servicio de Medicina Preventiva de dicho Hospital). El Hospital Clínico de Barcelona en 1985, igualmente seleccionó áreas de alto

riesgo y obtuvo un 22.6%. El Hospital Nuestra Sra de Aránzazu también realizó el estudio de prevalencia con éstas áreas obteniendo un 19.8% de marcadores positivos de VHB.⁵⁹ Nuestros Hospitales no establecieron ninguna selección de personal y evidentemente muchos de ellos no están incluidos en los llamados servicios de riesgo.

Por otra parte, se trata de una población sanitaria más joven que la mayoría de los centros hospitalarios comparados ya que nuestra edad media fue de 31.95 años y la de la mayoría de los otros estaba en torno a 38-39 años. Predominan los trabajadores con menos de ocho años de vida profesional, lo que está en relación con la relativa juventud de nuestros hospitales, y es sabido que existe una mayor prevalencia cuando aumenta los años de servicio en centros sanitarios.^{61,66} Además estamos hablando de personal que procede preferentemente del medio rural, medio en el cual siempre las cifras son inferiores a las del medio urbano.^{68,47} No existen datos sobre la prevalencia de marcadores en la población general de Tenerife, siendo los obtenidos a través de donantes de sangre de un 2.29% con Anti-HBc positivo en la Comunidad Autónoma de Canarias (datos facilitados por el Instituto de Hemoterapia y Hemodonación de Canarias). Evidentemente los datos de ésta población tienen un sesgo ya que cualquier antecedente de afección hepática los excluye previamente.

Es conveniente resaltar la relativamente corta detección de los anticuerpos frente al antígeno de superficie⁵⁷ ya que en nuestro estudio sólo cinco de los diecinueve con marcadores (26%) eran positivos, lo que invalida algunos estudios realizados básicamente en población general que utilizaron exclusivamente el citado marcador.

IV.2.-ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCION POR EL VHB EN EL GRUPO DE TRABAJADORES CON MARCADORES PREVACUNALES POSITIVOS

IV.2.1.- SEGÚN SEXO Y GRUPOS DE EDAD

Existe una prevalencia mayor en el sexo masculino que en el femenino como se suele encontrar en todos los estudios realizados lo que estaría en relación con una mayor exposición a riesgos no profesionales.^{.62,63,64}

Como puede observarse en la Tabla 10, existe una gran diferencia entre la prevalencia de los grupos más jóvenes que vá desde el 1.94% en el segmento de 18-30 años hasta llegar a un 20% en el segmento de los 50-63

años . Estas diferencias son significativas ya que cuando aplicamos el test de Fisher's se obtiene una p 0.006. En todos los estudios realizados se encuentra ésta relación entre edad y prevalencia siendo lógico epidemiológicamente ya que con la edad se acumula la exposición al VHB tanto dentro como fuera del medio hospitalario.^{62,66,68}

IV.2.2.- SEGÚN AÑOS DE SERVICIO COMO TRABAJADOR SANITARIO

Los años de antigüedad se han categorizado en tres grupos que incluyen los trabajadores con menos de ocho años, entre ocho y dieciséis años, y los de más de dieciséis años. Los años de vida con ejercicio profesional en el sector sanitario guardan como es lógico relación con la prevalencia de infección por VHB ya que con el número de años de trabajo se incrementa el número de exposiciones.^{61,64,66,69} En nuestro estudio como puede verse en la Tabla 11 los valores más bajos corresponden con un 7.04% en trabajadores con menos de ocho años y los más altos con un 11.53% para los trabajadores con más de dieciséis. El test de Fisher's no muestra una significación estadística de éstas diferencias (p :0.60), pero hay que tener en cuenta el tamaño muestral.

IV.2.3.- SEGUN CATEGORIAS PROFESIONALES

Dado el tamaño de nuestra población no se pueden estudiar adecuadamente todas las categorías profesionales^{61,66} ya que por ejemplo, los médicos tuvieron una participación mínima en el programa. En éste sentido solo cabe destacar la mayor prevalencia del personal de limpieza y del que llamamos “otros” que incluye básicamente administrativos y personal de cocina. Nuevamente aquí el test de Fisher’s no demuestra una significación estadística de las diferencias por la misma razón enunciada en el apartado anterior (p:0.6), ya que aquí el incremento del número de grupos profesionales es todavía mayor.

IV.2.4.- SEGUN ACCIDENTES PARENTERALES PREVIOS

No existe diferencia alguna entre aquellos que señalaron antecedentes de accidente parenteral⁶⁶ cuya prevalencia fue del 8.5%, con aquellos que no refirieron dicho antecedente que fue del 8.7%. El test de Fisher’s no demuestra significación estadística (p:0.80).

Téngase en cuenta que éste es un dato recogido exclusivamente en la encuesta y que en cualquier caso es solo uno de los mecanismos de riesgo profesional.

IV.2.5.-SEGUN AREAS DE RIESGO

Es conocido que las diferentes unidades y servicios hospitalarios generan distintos riesgos de acuerdo con el grado de exposición al que está sometido el personal que trabaja en ellos.^{59,61} Como puede verse en la Tabla 14 los servicios de Laboratorio y Urgencias junto con el de UVI, Limpieza y otros presentan prevalencias muy superiores a las del personal de plantas, incluso al de Cirugia. Téngase en cuenta en el caso de Cirugia que precisamente los cirujanos son los que menos estan representados en nuestra serie por la razón antes aludida de poca participación del estamento medico y además muchos cirujanos no son de plantilla sino profesionales liberales. Dado el tamaño muestral no es posible realizar un análisis estadístico, ya que dicha muestra queda distribuida en nuestro caso en ocho áreas de riesgo.

IV.3.-RESPUESTA INMUNITARIA A LA VACUNACION

IV.3.1.-RESULTADOS GLOBALES

En nuestra muestra, como ya hemos referido, se consiguió que con las tres dosis de la pauta standard (0,1,6), doscientos dos trabajadores sanitarios de los doscientos veintiuno vacunados obtuvieron niveles de anticuerpos que se consideran protectores, es decir, superiores a 10 mUI/ml. De éstos diecinueve que no respondieron con niveles de anticuerpos considerados protectores, la administración de una cuarta dosis significó que siete de ellos, el 36.8%, alcanzaron niveles superiores a 10 mUI/ml, llegándose a unas cifras finales de doscientos nueve con inmunidad protectora de un total de doscientos veintiuno vacunados, lo que nos dá un porcentaje final de eficacia de la vacuna del 94.5%.

Podemos considerar que los resultados de nuestro programa de vacunación han sido óptimos por cuanto todas las series previamente realizadas han concluído que la vacunación frente a la hepatitis B con vacuna recombinante consigue una respuesta inmunitaria protectora superior al 90% en los vacunados adultos sanos, y del 95%, e incluso algo superior si se realiza en niños y adolescentes.^{97,98,106,109} Teniendo en cuenta que la edad media de

nuestra población es de 31.9 años, un porcentaje del 94.5% es lo que nos permite afirmar que los resultados son óptimos.

IV.3.2.- SEGÚN LA EDAD

Con respecto a la edad (tabla 26) existe una tendencia estadísticamente significativa ($p:0.001$) en el sentido de que la respuesta en cuanto a niveles de anticuerpos es menor a medida que aumentan los años. Al categorizar la edad en cuatro grupos (tabla 27) y realizar una regresión logística univariante con respondedores y no respondedores, no obtenemos significación en los odds ratio de cada uno de los tres grupos de edad superiores tomando como valor de referencia el del grupo 19-29 años. No obstante, al utilizar la edad como una variable dicotómica y estableciendo el punto de corte en cincuenta y cinco años, se observó que los individuos con edad superior a ésta, presentaban un riesgo (no respuesta) mayor (odds ratio 6.10) que está en los límites de la significación aplicando el análisis multivariante ajustado por sexo e IMC (tabla 28).

Dado el bajo número de individuos mayores de cincuenta y cinco años, la precisión de la estimación del riesgo asociado a la edad, como puede verse en la misma tabla fue baja. Nuestros resultados son concordantes con todos

los trabajos realizados previamente en el sentido de que la edad es un factor de riesgo de que a mayor edad mayor porcentaje de no respondedores e incluso, en cuanto a menores títulos de anticuerpos.⁹⁶⁻¹⁰⁵ En Revisión y Antecedentes hemos referido los resultados obtenidos por otros autores.

IV.3.3.- SEGUN SEXO

Cuando comparamos los niveles de anticuerpos categorizados en cuatro grupos (uno de los cuales es el de no respondedores) según la variable sexo, podemos comprobar (tabla 26) que existen diferencias significativas entre ambos sexos en el sentido de que la respuesta en el sexo femenino es mejor que en el masculino ($p < 0.03$), tanto en lo que se refiere a un menor número de no respondedores como en títulos superiores de anticuerpos.

Aplicando regresión logística univariante con respondedores y no respondedores, y utilizando como referencia el sexo femenino, obtenemos para el sexo masculino un odds ratio de 3.0 considerando como factor de riesgo la no respuesta, siendo significativo estadísticamente (tabla 27).

Por último, cuando aplicamos un modelo final de regresión logística multivariante para valorar el riesgo de no responder con inmunidad protectora a la vacuna y utilizamos como referencia el sexo femenino, la

odds ratio obtenida en el sexo masculino es de 2.6, estando en el límite de la significación (tabla 28).

Según estudios previos, incluyendo algún metaanálisis,^{97,104,114,115,116} el pertenecer al sexo masculino se establece como factor de riesgo en el sentido de mayor porcentaje de no respondedores y títulos inferiores de anticuerpos, como hemos visto en Revisión y Antecedentes. El límite de significación obtenido en nuestra serie evidentemente está en relación con el tamaño de la muestra y el bajo porcentaje de hombres que participan en ella.

IV.3.4.- SEGÚN INDICE DE MASA CORPORAL

Cuando comparamos las medias del IMC según niveles de anticuerpos categorizados en cuatro grupos, el primero de los cuales incluye a los no respondedores, podemos ver como existe una tendencia , estadísticamente significativa ($p:0.01$) en el sentido de que los niveles más bajos de anticuerpos se corresponden con IMC más elevados (tabla 26).

Cuando establecemos cuatro categorías en el IMC y vemos la distribución porcentual de cada una de ellas según los cuatro niveles de títulos de anticuerpos, encontramos una diferencia significativa ($p<0.05$) en el sentido

de que a medida que aumenta el IMC se incrementa el número de no respondedores, así como disminuyen los niveles de anticuerpos.

Si aplicamos regresión logística univariante con respondedores y no respondedores, y tomamos como referencia el IMC <20, observamos que la odds ratio para el factor de riesgo de no responder se incrementa a medida que aumenta el IMC llegando a ser de 10.4 en el grupo con un IMC mayor o igual a 30, es decir, aquellos que entran en la categoría de obesidad. Es éste último grupo el que además presenta significación (tabla 27) no siendo así en las otras dos categorías. Por último, cuando aplicamos un modelo de regresión logística multivariante ajustando según las variables de edad y sexo, nos encontramos que tomando como referencia, los valores de IMC <30 la odds ratio de aquellos que tienen un IMC igual o mayor a 30 es de 6.1 siendo significativo estadísticamente (tabla 28).

Como hemos visto en Revisión y Antecedentes ^{85,97,98,99,104,109} existe una uniformidad en todos los estudios en cuanto a considerar factor de riesgo el sobrepeso en el sentido de que a mayor índice de IMC y especialmente al entrar en el grupo de obesos disminuye la respuesta inmunitaria, lo que significa un incremento en el número de no respondedores y unos menores niveles de anticuerpos.

IV.3.5.- SEGUN HABITO TABAQUICO

Cuando comparamos la respuesta entre no fumadores y fumadores, estableciendo entre los fumadores dos categorías: fumadores de diez o menos cigarrillos/día y la de once o más cigarrillos/día, no existen diferencias significativas. Igualmente cuando utilizamos como referencia los no fumadores consideramos las categorías de diez o menos cigarrillos e igualmente once o más cigarrillos/día aplicando la regresión logística univariante no encontramos diferencias significativas.

IV.3.6.- SEGÚN EL PADECIMIENTO DE CUADROS ALERGICOS

Como hemos referido anteriormente no existen evidencias que relacionen la presencia de existencia de cuadros alérgicos con respuestas inmunitarias protectoras más pobres a la vacunación frente a la hepatitis B. Nuestro estudio es concordante ya que (tabla 26) no existen diferencias significativas entre los individuos de nuestra muestra alérgicos y no alérgicos cuando los distribuimos en las distintas categorías según los niveles de respuesta inmunitaria que incluyen la de no respondedores. Asimismo cuando aplicamos la regresión logística univariante tomando como

referencia a los alérgicos y como factor de riesgo el no respondedor, nos encontramos que no existen diferencias significativas.

Por lo tanto nuestro estudio es concordante con lo establecido hasta ahora a nivel científico.

IV.3.7.- SEGÚN LA UTILIZACION DE ANTICONCEPTIVOS ORALES

Cuando sometemos a análisis estadístico las diferencias obtenidas en el sexo femenino según la utilización de anticonceptivos orales o no, categorizando dicha respuesta en cuatro grupos, según niveles de anticuerpos, el primero de los cuáles incluye no respondedores, e incluyendo también el grupo de varones, que evidentemente no utilizan anticonceptivos orales, encontramos diferencias significativas (tabla 26).

Sin embargo, cuando aplicamos regresión logística univariante en respondedores y no respondedores tomando como referencia a las mujeres que utilizan anticonceptivos orales, vemos que no existen diferencias significativas con las que no los utilizan, y si con los hombres, lo que indica que la diferencia obtenida con el test de Fisher's era debida a la variable sexo y no a la variable uso o no de anticonceptivos.

IV.3.8.- SEGÚN LA EXISTENCIA DE AMIGDALECTOMIAS FARINGEAS

Cuando comparamos la respuesta inmunitaria a la vacunación categorizando ésta en cuatro grupos según los niveles de anticuerpos, de los cuales el primero es el de no respondedores, podemos observar (tabla 26) que no existen diferencias significativas. Nuestros resultados son concordantes con lo establecido en estudios previos, tal como hemos hecho referencia en el capítulo de Revisión y Antecedentes.⁹⁸

FACTOR DE RIESGO		< 10	10-99	100-400	>400	p
Sexo femenino	%	6.32	10.92	16.67	66.09	
...masculino	%	17.02	2.13	21.28	59.57	0.033*
Edad (años)	Media	34.42	37.9	33.84	30.27	
	SD	12.08	8.56	9.55	7.63	<0.01**
IMC	Media	27.36	24.77	23.70	23.54	
	SD	5.97	4.69	3.74	3.66	0.01**
IMC < 20	%	3.57	7.14	21.43	67.86	
20-24.9	%	5.00	7.50	16.67	70.83	
25-29.9	%	12.73	7.27	18.18	61.82	
> ó = 30	%	27.78	27.78	16.67	27.77	0.004
Tabaco: 0 cigarrillos	%	11.61	7.14	17.86	63.39	
1-10 cigarrillos	%	4.17	4.17	14.58	77.08	
> ó = 11 cigarrillos	%	6.56	16.39	19.67	57.38	0.171
si amigdalectomizado	%	11.11	3.70	14.81	70.37	
no amigdalectomizado	%	7.78	10.78	18.56	62.87	0.34*
si anticonceptivos orales	%	2.44	9.76	7.32	80.49	
no anticonceptivos orales	%	7.41	11.11	19.26	62.22	
Varones	%	17.78	2.22	22.22	57.78	0.023

*Test exacto de Fisher's

**Test de tendencia no paramétrico, extensión de Wilcoxon Rank Summ

Test.

Tabla nº 26.-Distribución de las distintas variables en relacion a las cuatro categorias de anticuerpos

Factor de riesgo	OR	95% IC	p
Sexo (ref. mujer)	1.0	--	--
Sexo varon	3.03	1.14-8.06	0.025
Edad (ref. 19-29 años)	1.0	--	--
Edad 30-39 años	0.76	0.24-2.43	0.65
. 40-49 años	2.12	0.56-7.30	0.28
. > 49 años	2.32	0.43-12.49	0.32
IMC (ref. <20)	1.0	-	--
IMC 20-24.9	1.42	0.16-12.29	0.75
25-29.9	3.93	0.45-33.72	0.21
> ó =30	10.38	1.09-98.19	0.04
Tabaco (ref. no fumador)	1.0	--	--
1-10 cig/día	0.33	0.07-1.52	0.16
> ó = 11 cig/día	0.53	0.16-1.71	0.29
Amigdalectomía (ref. si amigdalectomía)	1.0	--	--
No amigdalectomia	0.67	0.24-1.87	0.45
Anticonceptivos orales (ref. si toma)	1.0	--	--
No anticonceptivos	3.2	0.39-25.77	0.27
Hombres	8.64	1.03-72.51	0.047
Alergias (ref. si alergia)	1.0	--	--
No alergias	0.56	0.19-1.67	0.30

Tabla nº 27.- Regresión logística univariante en respondedores y no respondedores (referencia £10 mUI/ml).

FACTOR DE RIESGO	OR	95% IC	p
Sexo (ref. mujer)	1.0	--	--
Sexo varón	2.60	0.90-7.53	0.07
IMC (ref. < 30)	1.0	--	--
IMC > ó = 30	6.06	1.81-20.25	0.003
Edad (ref. <55 años)	1.0	--	--
Edad > ó = 55 años	6.10	0.84-44.16	0.07

Tabla nº 28.- Modelo final de regresión logística multivariante en respondedores y no respondedores (referencia £10 mUI/ml)

V.- CONCLUSIONES

V.- CONCLUSIONES

1.- La prevalencia global de infección en personal sanitario hallada por nosotros se sitúa próxima al límite inferior del rango obtenido en todos los estudios referidos por la literatura científica, lo cual es concordante con el hecho de que nuestros hospitales son de nivel comarcal, nuestro personal es joven, no tiene una elevada acumulación de años de servicio, tiene una procedencia preferentemente rural, y no ha sido obtenido por selección a partir de servicios de riesgo.

2.- La prevalencia de infección por VHB es superior en el sexo masculino, así como aumenta con la edad, lo cual es acorde con el conocimiento epidemiológico reflejado en la literatura científica.

3.- Aunque en nuestro estudio la prevalencia más alta la presentan aquellos trabajadores con más años de servicio, no existen diferencias significativas con aquellos que tienen menos, lo cual debe interpretarse como una consecuencia del pequeño tamaño muestral.

4.- Las categorías profesionales y las áreas de riesgo aunque presentan diferencias, epidemiológicamente lógicas, no lo son desde el punto de vista de significación estadística, nuevamente debido al tamaño muestral.

Igualmente en relación a los antecedentes, recogidos por encuesta, sobre accidentes parenterales previos, no encontramos diferencias significativas entre los que los refieren y los que no, pero hay que tener en cuenta el valor limitado de este dato referido por el trabajador y no recogido previamente en un registro.

5.- El porcentaje, obtenido con la vacunación, de respuesta inmunitaria protectora frente a la infección VHB lo consideramos óptimo, así como el obtenido con una cuarta dosis para aquellos que con la pauta ordinaria de tres dosis no consiguieron niveles de anticuerpos protectores.

6.- Valorando la respuesta inmunitaria postvacunal, tanto considerando las categorías de respondedores y no respondedores, así como los niveles de anticuerpos protectores postvacunales, se evidencia la clásica asociación inversa entre edad y respuesta inmunitaria.

7.- Nuestro estudio es concordante con la evidencia previa de que en el sexo femenino se obtiene una mejor respuesta inmunitaria postvacunal que el sexo masculino.

8.- Hemos obtenido una asociación, evidenciada previamente, entre el IMC y la respuesta protectora en el sentido de que a mayor IMC menor respuesta, medida según niveles de anticuerpos. Asimismo, es clara la menor respuesta protectora en los sujetos considerados como obesos a partir de su IMC.

9.- Por último, no hemos hallado ninguna asociación con significación estadística utilizando las variables de hábito tabaquico, padecimiento de cuadros alérgicos, amigdalectomías y uso de anticonceptivos orales, que algunos autores han tratado de relacionar con la respuesta inmunitaria a la vacuna por el VHB.

VI.- BIBLIOGRAFIA

VI.- BIBLIOGRAFIA

- ¹ .Lurman A. Eine icterus epidemic. Berl Klin Wochenschr 1855; 22-20.
- ² .Bigger JW, Dubi SD. Icteric in syphilitics under treatment. Lancet 1943;1:457
- ³ .Propert SA. Hepatitis after prophylactic serum. Br Med J 1938; 2:677
- ⁴ .Beeson PB. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma. JAMA 1943; 121: 1332
- ⁵ .Alter HJ, Blumberg BS. Further studies on the "new" human isoprecipitin system (Australian antigen). Blood 1966; 27:297.
- ⁶ .Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. Lancet 1970; 2:695-8.
- ⁷ .Szmuness W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: Evidence for a causal association. Prog Med Virol 1978; 24:40.
- ⁸ .Bayer ME, Blumberg BS, Werner B. Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukemia, Down's syndrome and hepatitis. Nature (London) 1968; 218: 1057-9.

- ⁹ .Alter HL, Purcell RH, Feinstone SM et al. NonA/NonB hepatitis: A review and interim report of an ongoing prospective study. In:Vyas GN, Cohen SN, Schmid R, eds. **Viral Hepatitis: A Contemporary Assessment of Etiology, Epidemiology, Pathogenesis and Prevention**. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1978: 359.
- ¹⁰ .Anónimo. Hepatitis C virus upstanding. **Lancet** 1990; 335: 1431-1432.
- ¹¹ .Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan M et al. Epidemic and endemic hepatitis in India: Evidence for non-A/non-B hepatitis virus etiology. **Lancet** 1980; 2: 876-878.
- ¹² .Rizetto M, Canese MG, Arico S et al. Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. **Gut** 1977; 18: 997-1003.
- ¹³ .Summers J, Smolec MI, Snyder R. A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in wood-chucks. **Proc Natl Acad Sci USA** 1978; 75: 4533-7.
- ¹⁴ .Mason WS, Seal G, Summers J. Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus. **J Virol** 1980; 36: 829-36.

¹⁵ .Marion PL, Oshire L, Regnery DC, et al. A virus in Beechey ground squirrels that is related to hepatitis B virus of man. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 2941-5.

¹⁶ .Tiollais P, Charnay P, Vyas GN. Biology of hepatitis B virus. Science 1981; 213: 406-411.

¹⁷ .Tiollais P, Buendia M-A, Brechot et al. Structure, genetic organization and transcription of hepadna viruses. En: Hollinger FB, Lemon SM, Marolis HS, eds. Viral hepatitis and liver disease. Nueva York: Alan R Liss, Inc 1988; 295-300.

¹⁸ .Stibbe W, Gerlich WH. Structural relationships between minor and major proteins of hepatitis B surface antigen. J Virol 1983; 46: 626-8

¹⁹ .Heermann KH, Goldmann U, Schwartz W, et al. Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre-s sequence. J Virol 1983; 52:396-402.

²⁰ .Toh H, Hayashida H, Miyata T. Sequence homology between retroviral reverse transcriptase and putative polymerases of hepatitis B virus and cauliflower mosaic virus. Nature 1983; 305:827-9.

²¹ .Moriarty AM, Alexander H, Lerner RA et al. Antibodies to peptides detect new hepatitis B antigen: Serological correlation with hepatocellular carcinoma. Science 1985; 227: 429-433.

²² .Hadziyannis SJ, Liebermann HM, Karvountzis MG, Shafritz D. Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication and hepatitis

B virus in serum and liver of HBeAg vs anti-HBe positive chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1983; 3: 652-662.

²³ .Brecht C, Degos F, Lugassy C et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985; 312: 270-6.

²⁴ .Stibbe W, Gerlich WH. Structural relationships between minor and major proteins of hepatitis B surface antigen. *J Virol* 1983; 305:46: 626-8.

²⁵ .Miller RH, Robinson WS. Hepatitis B viral, DNA forms in infected liver, *Virology* 1984; 137: 390-9.

+

²⁶ .Brecht C, Pourcell C, Hadchouel M et al. State of hepatitis B virus DNA in liver disease. *Hepatology* 1982; 2:27S-34S.

²⁷ .Neurath AR, Strick N. Radioimmunoassay for albuminbinding sites associated with HBsAg: correlation of results with the presence of e-antigen in serum. *Intervirology* 1979; 11: 128-132.

²⁸ .Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, et al. Serologic responses in hepatitis B. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R, eds. *Viral Hepatitis: A Contemporary Assessment of Etiology, Epidemiology, Pathogenesis and Prevention*. Philadelphia: Franklin Institute Press; 1978: 219-42.

²⁹ .Nielsen JO, Nielsen MH, Elling P. Differential distribution of Australia-antigen-associated particles in patients with liver disease and normal carriers. *N Engl J Med* 1973; 288-484.

- ³⁰ .Takahashi K, Akahane Y, Gotanda T, et al. Demonstration of hepatitis e antigen in the core of Dane particles. *J Immunol* 1979; 122:275.
- ³¹ .Shikata T, Karasama T, Abe K, et al. Hepatitis B e antigens and infectivity of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1977; 136:571.
- ³² .Brzosko WJ, Mikulska B, Cianciara J, et al. Immunoglobulin classes of hepatitis B core antigen. *J Infect Dis* 1975; 132:1-5.
- ³³ .Krugman S, Hoofnagle JH, Gerety RJ, et al. Viral hepatitis type B: DNA polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1974; 290:1331-5.
- ³⁴ .Lemon SM, Gates NL, Simmons TE, Bancroft W. IgM antibody to hepatitis B core antigen as a diagnostic parameter of acute infection with hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1981; 143: 803-809.
- ³⁵ Gudat F, Bianchi O, Sonnabend W. Pattern of core and surface expression in liver tissue reflects state of specific immune response in hepatitis B. *Lab Invest* 1975; 32:1.
- ³⁶ . Alter MJ, Gallagher M, Morris TT et al. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. Sentinel Counties Viral Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1977; 336: 741-746.
- ³⁷ .Tanaka E, Alter HJ, et al. Effect of hepatitis G virus infection on chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 125: 740-743

- ³⁸ .Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. . Epidemiologic considerations. *Hepatology* 1982; 2: 21.
- ³⁹ .Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, et al. The Veterans Administration Hepatitis Cooperative Study Group. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978; 298: 1379-83
- ⁴⁰ .Braitto A, Bianchini AM, Mattei C, Benci A, Marri D, >Toti M. Decline of HBsAg antibodies after immunization with hepatitis B vaccines and after natural infection. *Boll Ist Sieroter Milan* 1991-92; 70(1-2):449-51
- ⁴¹ .Sherertz RJ, Spindel E, Hoofnagle JH. Antibody to hepatitis B surface antigen may not always indicate immunity to hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1983; 309: 1519
- ⁴² .Murray K, Bruce SA, Hinnen A, at al. Hepatitis B virus antigens made in microbial cells immunise against viral infection. *EMBO J* 1984; 3: 645:50.
- ⁴³ .Zuckerman A J. International symposium on viral hepatitis and liver disease. Londres 1987
- ⁴⁴ .Bruguera M. Epidemiología de la infección por virus de la hepatitis B en España (Disertación). Simposio Nacional sobre estrategias actuales de prevención de la hepatitis B. Gerona 1991
- ⁴⁵ .Maynard JE, Hartwell WV, Berquist KR. Hepatitis associated antigen in chimpanzees. *J Infect Dis* 1971; 126:660

⁴⁶ .Bruguera M, Sánchez Tapias JM. Epidemiología de la hepatitis B en España. Med Clin (Barc) 1990; 95: 470-475

⁴⁷ .Bichara G, Rodríguez JL, Calonge S, Pascual F. Prevalencia de los marcadores del virus B de la hepatitis en la población adulta (30-64 años) de la isla de Lanzarote (Canarias). Gastroenterol Hepatol 1993; 16: 107-110

⁴⁸ .Schweitzer IL, Dunn AEF, Peters RL, et al. Viral hepatitis in neonatos and infants. Am J Med 1973; 55:762

⁴⁹ .Tong MJ, Thursby M, Rakela J et al. Studies of the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. Gastroenterology 1981; 80: 999

⁵⁰ .Okada , Kainiyama I, Inometa M, et al. e Antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus in their infants. N Engl J Med 1976; 294:746

⁵¹ .Szmuness W, Much WM, Prince AM. ON the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. Ann Intern Med. 1975; 83: 489

⁵² .Heathcote J, Gateau P, Sherlock S. Role of hepatitis B antigen carriers in non-parenteral transmission of hepatitis B virus. Lancet 1974; 2:370

- ⁵³ .Bancroft WH, Snitbhan R, Scott RM, et al. Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* 1977; 135:79
- ⁵⁴ .Alter JH, Purcell RH, Genn JL. Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. *Infect Immun* 1977; 16: 928
- ⁵⁵ .Krugman S, Giles JP. Viral hepatitis: New light on an old disease. *JAMA* 1970; 212: 1019
- ⁵⁶ .Lewis TL, Alter HJ, Chalmers TC. A comparison of the frequency of hepatitis B antigen and antibody in hospital and non-hospital personnel. *N Engl J Med* 1973; 289: 647
- ⁵⁷ .Fayol V, Cotisson A, Jullien C, Rotivel Y, Lery L, Ville G. Vaccination against hepatitis B virus at the Lyon Pasteur Institute. A seven year evaluation. *Pathol Biol Paris* 1991; 39(7); 686:91
- ⁵⁸ .Beekmann SE, Henderson DK. Health Care Workers and Hepatitis: Risk for infection and Management of Exposures. *Infect Dis Clin Pract* 1992; 1: 424-28
- ⁵⁹ .Fuertes A , de Juanes JR. Hepatitis: actualidades. 1ª ed Madrid: Asociación española de Biopatología Clínica 1988: 69
- ⁶⁰ .Panlilio AL, Shapiro CN, Schable CA et al. Serosurvey of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus

infection among hospital-based surgeons. *J Am Coll Surg* 1995; 180 (1): 16-24

⁶¹ .Thomas D, Factor Stephanie, Kelen G, et al. Viral Hepatitis in Health Care Personnel at The Johns Hopkins Hospital. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1705-12

⁶² .Picazo, JJ, Romero J. *Hepatitis y Sida*. 2ª ed. Madrid: Centro de Estudios Ciencias de la Salud 1997

⁶³ .De Acevedo MS, Cardoso DD, Martins MR, Daher RR, Camarota SC, Barbosa AJ. Serologic Screening for hepatitis B in health professionals in the city of Goiania Goias. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27(3): 157-62

⁶⁴ .Figueroa JP, Carpenter H, Hospedales CJ. A survey of hepatitis B among health workers in Jamaica. *West Indian Med J* 1994; 43(1): 2-6

⁶⁵ .Dakovic Rode O, Palmovic D, Kosanovic. Immunization of hospital personnel at the Setre Milosrdnice Hospital against viral hepatitis B. *Lijec Vjesn* 1997; 119: 226-30

⁶⁶ .Devesa F, Martínez F, Moreno M.J., Gilabert M. Prevalencia de marcadores de la hepatitis B en el personal sanitario extrahospitalario. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 82, 2 (96-99)

⁶⁷ .Mundt DB. Hepatitis B vaccine: acceptance among ocupacional health nurses practicing in hospital employee health setting. *AAOHN J* 1992; 40(12):568-76

⁶⁸ .Rabassa B. et al. Estudio sociosanitario, libro blanco: Hepatitis A y B en Cataluña. 1ª edición, Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief 1993: 35-37

⁶⁹ .Ribero ML et al. Hepatitis B virus infection in dentist and dental students boo Ist Sieroter Milan 1986; 65(1): 6-13

⁷⁰ .Culpepper L. Preventing hepatitis B: focus on women and their families. J Am Board Fam Pract. 1993; 6(5): 483-91

⁷¹ .Bond WW, Peterson NJ, Fauero MS. Viral hepatitis B: Aspects of environmental control. Health Lab Sci 1977; 14:235

⁷² .Iwarson S, Ahlmen J, Erickson E, et al. Hepatitis B immune serum globulin and standard gamma globulin in prevention of hepatitis B infection among hospital staff: A preliminary report. Am J Med Sci 1975; 270: 385

⁷³ .Hoofnagle JH, Gerety R, Barker LF. Antibody to the hepatitis B surface antigen in immune serum globulin. Transfusion 1975; 15: 408

⁷⁴ .Grady GF, Rodman M, Larsen L. Hepatitis B antibody in conventional globulin. J Infect Dis 1975; 132: 474

⁷⁵ .Grady GF. Viral hepatitis passive prophylaxis with globulins: State of the art in 1978. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmidt R, eds. Viral Hepatitis: A Contemporary Assesment. Philadelphia: Franklin Institute Press 1978

⁷⁶ .Seef LB, Wright EC, Zimmermann HJ, et al. Type B hepatitis after needlestick exposure: Prevention with hepatitis B immune globulin. A final report of the Veterans Administration Cooperative Study. *Ann Intern Med* 1978; 88: 285

⁷⁷ .Advisory Committee for Immunization Practices. Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 1990; 38 (Suppl)

⁷⁸ .Wiedermann G et al. Multicentre dose range study of a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1987; 5: 179-83

⁷⁹ .Davies GR, Porra M. The need for post-vaccination serology and the timing of booster vaccinations against hepatitis B in dental health care workers. *Aust Dent J* 1994; 39(4): 238-41

⁸⁰ .West DJ, Watson B, Lichtman J, Hesley TM, Hedberg K. Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13(8): 745-7

⁸¹ .Lemon SM, Weber DJ. Immunogenicity of plasma derived hepatitis B vaccine: relationship to site of injection and obesity. *J Gen Intern Med* 1986; 1(3): 199-201

⁸² .Klotz SA, Normand R, Silberman R. Hepatitis B vaccine in healthy hospital employees. *Infect Control* 1986; 7(7): 369-9

⁸³ .Cleveland JL, Siew C, Lockwood SA et al. Factors associated with hepatitis B vaccine response among dentist. *J Dent Res* 1994; 73(5): 1029-35

- ⁸⁴ . Shaw FE Jr et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989; 7:425-430
- ⁸⁵ .Horowitz MM, Ershler WB, McKinney WP et al. Duration of immunity after hepatitis B vaccination: efficacy of low-dose booster vaccine. *Ann Intern Med* 1988; 108(2): 185-9
- ⁸⁶ .Elavia AJ, Marfatia SP, Banker DD. Immunization of hospital personnel with low-dose intradermal hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1994; 12(1): 87-90
- ⁸⁷ .Delage G, Salit I, Pennie R et al. The possible relation between hepatitis B vaccination and chronic fatigue syndrome. *Union Med Can* 1993; 122(4): 278-9
- ⁸⁸ .Dentico P, Buongiorno R, Volpe A et al. Long term immunogenicity safety and efficacy of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults. *Eur J Epidemiol* 1992; 8(5): 650-5
- ⁸⁹ . World Health Organization. Indications for the use of hepatitis B vaccine. *Who Press Release* 1983; 11: 1-5
- ⁹⁰ .Alper C, Kruskall M, Marcus-Bagley D. Genetic Prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989; 321: 708-712
- ⁹¹ .Hadler SC et al. Long-Term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209-214

⁹² .Coursaget P et al. Scheduling of revaccination against hepatitis B virus. *Lancet* 1991; 337: 1180-83

⁹³ .West DJ, Watson B, Lichtman J, Hesley TM, Hedberg K. Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 745:7

⁹⁴ .Prince A. Revaccination against hepatitis B. *The Lancet* 1991; 338:61

⁹⁵ .Jose de la Torre, Rafael Esteban. Implementing universal vaccination programmes: Spain. *Vaccine* 1995; 13: S72-S74

⁹⁶ Blumberg, BS. International conference on prospects for eradication of hepatitis B virus. Ginebra 1989

⁹⁷ .Wood R, MacDonald K, White K, Hedberg C, Hanson M, Osterholm M. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesot Health care workers. *JAMA* 1993; 270: 2935-9

⁹⁸ .Garcia Paez J, Millán I, Marín C, Cebrián M, Fernandez M. Factores clínicos y respuesta a la vacuna de recombinación genética de la hepatitis B. *Rev. Esp. Microbiol. Clin* 1992;74-80

⁹⁹ .Roome A, Walsh S, Cartter M, Hadler J. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA* 1993; 270: 22-29.

- ¹⁰⁰ .Jilg W, Lorbeer B, Schmidt M, Wilske B, Zoulek G, Deinhardt F. Clinical evaluation of a recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1984; 2(8413):1174-5
- ¹⁰¹ .Vranckx R, Muylle L, Cole J, Moldenhaser R, Peetermans ME. HBV vaccination in medical and paramedical staff: the impact of age on immunization results. *Vox_sang* 1986; 50(4): 220-2
- ¹⁰² .Havlichek D Jr, Rosenman K, Simms M, Guss P. Age-related hepatitis B seroconversion rates in health care workers. *Am J Infect Control* 1997; 25(5): 418-20
- ¹⁰³ .Barie PS, Dellinger EP, Dougherty SH, Fink MP. Assessment of hepatitis B virus immunization status among North American surgeons. *Arch Surg* 1994; 129(1): 27-31
- ¹⁰⁴ .Bock HL, Kruppenbacher J, Sanger R, Hobel W, Clemens R, Jilg W. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1997; 156(19): 2226-31
- ¹⁰⁵ .Cremades M, Bas J, Mayor A, Laguna P, Sanjosé L, Bruguera M. Vacuna recombinante de la hepatitis B en personal sanitario. Inmunogenicidad de una pauta rápida de vacunación. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 684-686
- ¹⁰⁶ .Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(5): 438-45

- ¹⁰⁷ .Aubert A, Naveau S, Poynard T, Maillard MF, Pillot J, Chaput JC. Evaluation of hepatitis B vaccination in a Paris hospital personnel 1987; 16(27): 1313-6
- ¹⁰⁸ .Dahl-Hansen E, Siebke j, Land S.S., Degre M. Inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B, producida por ingeniería genética, de dos fabricantes diferentes. Epidemiol. Infect 1990; 104: 143-9
- ¹⁰⁹ .Hess G, Hingst V, CVSeke J, Bock H.L., Clemens R. Influence of Vaccination Schedules and Host Factors on Antibody Response Following Hepatitis B Vaccination. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis 1992; 334-340
- ¹¹⁰ .Clemens ML et al. Effect of Age on the Inmunogenicity of Yeast Recombinant Hepatitis B Vaccines Containing Surface Antigen (S) or PreS2+S Antigens. J Infect Dis 1994; 170: 510-6
- ¹¹¹ .Havlichek D, Rosenman K, Simms M, Guss P. Age-related hepatitis B seroconversion rates in health care workers. AJIC Am J Infect Control 1997; 25: 418-20
- ¹¹² .De Rave S, Heijting RA, Bakker-Bendik M, Boot J, Schalm SW. Inmunogenicity of standard and low dose vaccination using yeast derived recombinant hepatitis B surface antigen in elderly volunteers: Vaccine 1994; 12(6): 532-4
- ¹¹³ .Bayas JM et al. Vacunación de estudiantes de medicina y enfermería frente a la hepatitis B. Med Clin 1993; 101: 14-7

- ¹¹⁴ .Hernández JM et al. Vacunación contra la Hepatitis B en un servicio de Hematología y Hemoterapia: Análisis de su capacidad inmunógena. *Med Clin* 1984; 82:13-5
- ¹¹⁵ .Morales JM, Jaqueti J, Viña C. Revisión metanalítica de la respuesta por sexo a la vacunación contra la hepatitis B en personal hospitalario. *Aten-Primaria* 1993; 12 (2): 99-101
- ¹¹⁶ .S de Rave, RA Heitjink, M. Bakker-Bendik, J. Boot , S.W. Schalm. Immunogenicity of standard and low dose vaccination using yeast-derived recombinant hepatitis B surface antigen in elderly volunteers. *Vaccine* 1994; 12(6): 532-4
- ¹¹⁷ .Shaw FE. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989; 7: 425:430
- ¹¹⁸ .Nepon, GT. The effects of variations in human immune-response genes. *New England Journal of Medicine* 1989; 321:751
- ¹¹⁹ .Alper CA, et al. Genetic prediction of response to hepatitis B vaccine. *New England Journal of Medicine* 1989; 321: 708:711
- ¹²⁰ .Finklea JF., Hasselblad V, Riggan W.B., et al. Cigarette smoking and haemagglutination response after natural disease and immunisation. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104:368-376
- ¹²¹ .Mackenzie J, Mackenzie H, Holt P. The effect of cigarette smoking on susceptibility to epidemic influenza and on serological responses to

live attenuated and killed subunit influenza vaccines. *J Hyg* 1976; 77: 409-417

¹²² .Holt PG., Keast D. Environmentally induced changes in immunological function: acute and chronic effects of inhalation of tobacco smoke and other atmospheric contaminants in man and experimental animals. *Bacteriol Rev* 1977; 41: 205-206

¹²³ .Noble, RC., Penny B.B. Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking young men. *Infect Immun* 1975; 12: 550-555

¹²⁴ .Nehar, GH. Nicotine-induced depression of lymphocyte growth. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 27: 253-258

¹²⁵ .Novicki MJ, Tong MJ, Bohmann RE. Alteration in the immune-response of nonresponders to the hepatitis B vaccine. *Journ of Infect Dis* 1985; 1245-8

¹²⁶ .Winter AP. Influence of smoking on immunological responses to hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1994; 12: 771-772

¹²⁷ .Salleras L, Bruguera M, Vidal J et al. Prevalence of hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol* 1992; 8(5): 650-4