

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**RESPUESTA INMUNE A LA VACUNA CONTRA EL  
VIRUS DE LA HEPATITIS B RECOMBINANTE EN EL  
PERSONAL DE SALUD DEL HOSPITAL GENERAL DE  
MEXICALI, ISESALUD**

**TRABAJO TERMINAL**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**RAQUEL ORTIZ LEON**

**ASESOR DE TESIS:**

**Dr. ULISES MERCADO  
Dr. MANUEL AVENDAÑO REYES**

**MEXICALI, B.C.F.A.**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**

ISE-SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

RESPUESTA INMUNE A LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B RECOMBINANTE EN EL PERSONAL DE SALUD DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI, ISESALUD

INVESTIGADOR PRINCIPAL  
DRA RAQUEL ORTIZ

ASESORES DE TESIS  
MC ULISES MERCADO  
DR MANUEL AVENDAÑO-REYES

FIRMAS

Dra. Alejandrina Félix Peña  
Director del Hospital General Mexicali

Dra. Carmen Gorety Soria Rodríguez  
Jefe del Departamento de Enseñaza e Investigación

Dr. José Manuel Avendaño Reyes  
Jefe del Departamento de Medicina Interna y Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. MC. Ulises Mercado  
Asesor y maestro en ciencias adscrito al servicio de Medicina Interna

AGRADECIMIENTOS

A MI ESPOSO E HIJO:

Por ser la fuerza que me impulsó a lograr mi meta de superación profesional, con amor, apoyo incondicional, comprensión y tolerancia.

A MIS PADRES Y HERMANOS:

Por ser parte de mi soporte en tiempos difíciles, por sus palabras y obras de aliento en situaciones adversas. Por su cariño invaluable.

A MIS MAESTROS:

Por su enseñanza altruista. Por guiar mi formación profesional. Por ayudarme a crecer como ser humano con su consejo y ejemplo.

A MIS COMPAÑEROS:

Por su gran amistad, su tolerancia, sus muestras de cariño y su solidaridad en momentos difíciles.

A MIS PACIENTES:

Por poner su salud y su vida en mis manos con confianza ciega.

INDICE

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| RESUMEN.....                      | 5.  |
| Marco Teórico (Antecedentes)..... | 7.  |
| Justificación.....                | 10. |
| Planteamiento del problema.....   | 10. |
| Objetivos.....                    | 10. |
| Material Y Métodos.....           | 11. |
| Criterios de Selección.....       | 11. |
| Diseño del Estudio.....           | 12. |
| Tamaño de la Muestra.....         | 12. |
| Lugar.....                        | 12. |
| Análisis Estadístico.....         | 12. |
| Resultados .....                  | 13. |
| Discusión.....                    | 14. |
| Bibliografía.....                 | 15. |
| Anexos.....                       | 17. |

RESUMEN

Antecedentes: el personal de la Salud tiene alto riesgo de adquirir infección por virus de hepatitis B (VHB). Mas del 95% de los sujetos sanos que reciben vacuna recombinante contra VHB consiguen seroprotección >10mUI/ml con el esquema convencional de 3 dosis (0,1 y 6 meses) Sin embargo en nuestro medio no todos reciben una vacunación completa. Objetivo: medir los niveles séricos de anticuerpos IgG contra hepatitis B en sujetos que recibieron uno, dos o tres dosis de la vacuna. Material y Métodos: se incluyeron 219 sujetos (113 mujeres en

edad media de 34 años y 106 hombres con edad media de 25.9 años) quienes habían recibido 20µ de vacuna recombinante contra hepatitis B. Sesenta y ocho pacientes habían recibido una dosis 79 dos dosis y 72 tres dosis. La medición de antígeno de superficie contra hepatitis B se midió mediante ELISA. Títulos >10mUI/mL de anti-HB se consideraron protectores. Títulos <10mUI/ml se consideraron no respondedores. Resultados: sesenta y cuatro (94%) de los 68 sujetos que recibieron 1 dosis obtuvieron seroprotección comparado con 77 (97%) de 79 que recibieron 2 dosis ( $p=0.27$ , prueba exacta de Fisher). El tiempo promedio entre la vacunación y la toma de muestra fue 2.6 años (rango 0,5 a 8). De los 72 sujetos que recibieron 3 dosis, 71 (98.6%) lograron seroprotección. No hubo diferencia significativa en la proporción de pacientes con seroprotección con 1 o 3 dosis ( $p=0.10$ , prueba exacta de Fisher). El tiempo promedio entre la última dosis de vacuna y la toma de muestra en el grupo de 2 dosis fue 3.3 años (rango 0.5 a 18), mientras en el de 3 dosis 3.17 años (rango 0.3 a 16). La seroprotección global postvacuna fue 96.8%. La media $\pm$ DE de los niveles de anti-VHB con 1, 2 y 3 dosis fue de  $88.1\pm94.1$ ,  $104.6\pm90$  y  $122.4\pm142$  mUI/ml, respectivamente. No se encontró diferencia estadística entre la proporción de sujetos que recibieron 1 o 3 dosis ( $p>0.05$ ). Cuatro sujetos que recibieron 1 dosis, 2 con 2 dosis y 1 con 3 dosis no lograron seroprotección.

Conclusión. De acuerdo con las normas de salud en México los adultos sanos deben recibir 2 dosis de 20 ug de vacuna recombinante a los 0 y 1 mes. Nosotros observamos que no hay diferencia significativa en el porcentaje de respondedores después de recibir 1, 2 o 3 dosis ni en la media aritmética de anticuerpos anti-HB. Requerimos de mayor seguimiento para determinar si nuestros pacientes continúan con seroprotección a largo plazo que justifiquen esquemas de vacunación diferentes.

#### ANTECEDENTES

Se estima que en la población mundial existen 2 mil millones de individuos con evidencia serológica de infección por virus de hepatitis B (VHB). De éstos, 350 millones son portadores crónicos y 1 millón morirán anualmente por cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular [1,2].

A pesar de los adelantos en la terapia antiviral, sólo una minoría de pacientes con infección crónica por VHB consiguen una respuesta sostenida. Por lo tanto, la prevención primaria con vacuna de HB continua siendo la meta principal para el control de la infección por este virus.

La vacuna contra VHB recombinante es segura y eficaz debido a que  $\geq 90\%$  de la población saludable consiguen títulos seroprotectores ( $\geq 10$  mUI/ml) utilizando las 3 dosis convencionales (basal, 1 mes y 6 meses). Por lo tanto, la infección por VHB podría potencialmente erradicarse con vacunación global. Sin embargo, el número de pacientes que reciben las 3 dosis es bajo en países subdesarrollados y aún en países como Taiwan que sólo se vacuna a un 87 por ciento de su población [3].

La primera generación de la vacuna contra VHB se preparó del plasma de portadores de AgsHB en 1982. Las partículas subvirales de 22 nm que contienen AgsHB fueron obtenidas por la concentración, purificación y tratamiento químico. Aunque esta vacuna tenía eficacia excelente [4,5] se substituyó por vacuna recombinante tal como Recombivax HB y Engerix-B [6]. Una tercer vacuna, Hepacare, preparada en el Reino Unido está en investigación [7]. Un ensayo controlado sugirió que se asocia con una mejor respuesta inmune comparada con Engerix-B en un régimen de dos o tres dosis [7].

En 1991, la Organización de Mundial de la Salud recomendó que la vacuna contra VHB debe agregarse a todos los programas de vacunación, una recomendación que ha sido adoptada en nuestro país.

La vacuna recombinante Engerix-B contiene 20  $\mu\text{g/mL}$ , mientras que Recombivax HB contiene 10  $\mu\text{g/mL}$  (Tabla 1.). La recomendación para los adultos es administrar Recombivax HB 10  $\mu\text{g}$  o Engerix-B 20  $\mu\text{g}$  en tres dosis 0, 1 y 6 meses. En los trabajadores de la salud de los Estados Unidos y otros países del primer mundo la mayoría completan el esquema de vacunación.

La seroprotección después de la vacunación se define como el desarrollo de anticuerpos contra hepatitis B (anti-sHB) a una titulación de  $\geq 10$  mUI/ml. Aunque el nivel de  $\geq 10$  mUI/ml es arbitrario, los estudios clínicos sugieren que estos títulos son protectores. La importancia de esta titulación se demostró en un estudio que incluyó a 773 homosexuales vacunados en 1980; la proporción de infección aguda aumentó siete veces cuando los títulos de anti-sHB fueron  $< 10$  mUI/ml [8].

Usando la definición de títulos  $> 10$  mUI/ml de anti-sHB como seroprotección,  $> 90\%$  de los adultos saludables quienes reciben 3 dosis de vacuna recombinante éstos títulos. La proporción de pacientes con seroprotección disminuye con la edad a 86% y 47 % en individuos de la sexta década de la vida [9]. En los pacientes en hemodiálisis crónica, la seroprotección es pobre, de 50 a 60% [10].

En los Estados Unidos se sugiere monitoreo posvacunación en los trabajadores del sector salud, esto es, titulación de anticuerpos al mes o a los 2 meses después de la tercera dosis para documentar la eficacia de la vacuna. Los pacientes que no logran títulos protectores deben recibir un segundo régimen de tres dosis. El segundo curso de las tres dosis tiene el éxito en aproximadamente 50 a 70% de los pacientes.

La duración de la seroprotección, disminuyen con el tiempo y se prolonga hasta por 15 años.

#### JUSTIFICACIÓN

Recientemente se llevó a cabo vacunación contra el VHB recombinante en trabajadores de la salud de este hospital con el esquema convencional de 10 mg de Recombivax) o 20 mg (Engerix B) por vía intramuscular basal, 1 y 6 meses. Se sabe que con este régimen >90% de los sujetos obtienen títulos de anticuerpos protectores ( $\geq 10$  mUI/ml) contra el antígeno de superficie de VHB. Sin embargo, hasta ahora no se ha investigado que porcentaje del personal vacunado ha conseguido seroprotección ( $\geq 10$  mUI/ml). Por lo tanto, la cuantificación de IgG contra VHB posvacunación es necesaria en el personal de la salud por tratarse de sujetos con alto riesgo de exposición.

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Nosotros nos preguntamos ¿Qué porcentaje del personal de salud que ha sido vacunado contra VHB utilizando el esquema convencional consigue títulos seroprotectores?

#### OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la proporción del personal de salud que obtuvieron títulos seroprotectores postvacunación .

#### OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Determinar el porcentaje del personal de la salud que consiguieron títulos seroprotectores mediante la medición sérica de IgG contra AgsHB por ELISA (Abbott lab) .

#### MATERIAL Y METODOS

Pacientes: Se incluyeron sujetos tanto masculinos como femeninos con edad mayor de 18 años, trabajadores de la salud de éste hospital que recibieron 1, 2 o 3 dosis de vacuna recombinante contra VHB.

Toma de sangre: Se tomaron muestras de sangre después del consentimiento informado por escrito en los meses de Mayo y Julio de 2005. Una vez separado el suero se congelaron las muestras.

Medición de los títulos séricos: Los títulos séricos se midieron de acuerdo al número de dosis recibidas, 1, 2 o 3 dosis por ELISA. La seroprotección se definió como títulos séricos  $\geq 10$  mUI/ml.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Personal de salud del Hospital General de Mexicali vacunados contra el VHB.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Personal de salud sin vacunación previa.
2. Antecedentes de infección por VHB.

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Ninguno.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional analítico, transversal.

#### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestra por conveniencia, personal del Hospital General de Mexicali y estudiantes de medicina a la fecha del estudio.

#### LUGAR

Hospital General Mexicali, ISESALUD.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usaron medias  $\pm$ DE y prueba exacta de Fisher para comparar diferencia en las proporciones (seroprotección/no-seroprotección). Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

#### RESULTADOS

Se tomaron muestras de sangre a 106 masculinos y 113 femeninos (edad media 25.9 años y 34 años, respectivamente). La dosis recibida de vacuna recombinante fue de 20  $\mu$ g. Sesenta y ocho sujetos solo se aplicaron 1 dosis (tiempo promedio entre la vacunación y toma de muestra 2.6 años, rango de 0,5 a 8 años), 79 sujetos, 2 dosis (tiempo promedio entre la vacunación y toma de la muestra 3.3 años, rango 0.5-18, y 72 sujetos, 3 dosis (tiempo promedio entre la vacunación y toma de muestra 3.1 años, rango 3-16 (Tabla 2).

Sesenta y cuatro (94%) de 68 sujetos que se aplicaron 1 dosis lograron seroprotección, comparado con 77 (97%) de 79 que se administraron 2 dosis ( $p=0.27$ , prueba exacta de Fisher). De los 72 sujetos que recibieron un esquema completo, 71 (98.6%) lograron. No se encontró una diferencia estadística entre 1 y 3 dosis ( $p=0.16$ , prueba exacta de Fisher) (Tabla 3. La seroprotección global fue de 96.8%.

La media aritmética de los niveles de anti-VHB con 1, 2 y 3 dosis fue de  $88.1 \pm 74.1$ ,  $104.6 \pm 90$  y  $122.4 \pm 102$ , respectivamente (Tabla 4). Otra vez no se encontró una diferencia significativa entre 1 y 3 dosis ( $p>0.05$ ).

Se realizó determinación de Antígeno de superficie de virus de Hepatitis B por el método de ELISA en 195 de los 219 sujetos del estudio.

#### DISCUSIÓN

Los trabajadores de la salud tienen un riesgo elevado de infección por virus de hepatitis B por exposición ocupacional a fluidos corporales de pacientes infectados. Se ha recomendado vacunación pre-exposición a los trabajadores de salud y documentar su respuesta a la vacunación, sin embargo frecuentemente la vacunación voluntaria falla. En este estudio se demostró que solamente el 32.8% de los individuos completan el esquema recomendado de 3 dosis y un tercio solo se aplican una dosis de vacuna. Por lo anterior, existen series que sugieren establecer la vacunación obligatoria en los trabajadores de salud como mejor método para completar el esquema. Aunque nuestra serie tiene una cantidad de muestra pequeña, nosotros observamos que no hay diferencia significativa en la seroprotección brindada en los grupos que recibieron 1, 2 ó 3 dosis, además tampoco se encontró diferencia significativa en la media de los títulos séricos de anticuerpos en los grupos que recibieron 1, 2 ó 3 dosis. Sin embargo dado el tamaño de la muestra podemos concluir que se requieren estudios en población mexicana con un número mayor de individuos para lograr determinar el número de dosis suficiente en trabajadores de salud.

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Kane, MA, Clement, J, Hu, D. Hepatitis B. In: Disease Control Priorities in Developing Countries, Oxford University Press, New York, 1993, p. 321.
2. Mast, EE, Alter, MJ, Margolis, HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: A global perspective. Vaccine 1999; 17:1730.
3. Expanded Programme on Immunization (EPI)- World Health Organization Global Immunization Coverage- Hepatitis B Vaccine. September 1996.

4. Szmuness, W, Stevens, CE, Harley, EJ, et al. Hepatitis B vaccine: Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980; 303:833.
5. Koff, RS. Vaccines and hepatitis B. *Clin Liver Dis* 1999; 3:417.
6. Thimerosal in vaccines: A joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:563.
7. Young, MD, Schneider, DL, Zuckerman, AJ, et al. Adult hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine. *Hepatology* 2001; 34:372.
8. Hadler, SC, Francis, DP, Maynard, JE, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315:209.
9. Poland, GA. Hepatitis B immunization in health care workers. Dealing with vaccine nonresponse. *Am J Prev Med* 1998; 15:73.
10. Propst, T, Propst, A, Lhotta, K, et al. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:1041.
11. Saffar MJ, Jooyan AR, Mahdavi MR, Khalilian AR. Hepatitis B vaccination status in health-care workers . *Indian J Gastroenterol*. 2005 [cited 2006 Jan 10];24:82-83.
12. Barash, G; Conn, M; DiMarino, A Jr; Marzano, J; Allen, M. Serologic Hepatitis B Immunity in Vaccinated Health Care Workers *Arch Intern Med*.1999;159:1481-1483

| DOSIS DE VACUNA CONTRA HEPATITIS B RECOMENDADA |             |       |         |           |
|------------------------------------------------|-------------|-------|---------|-----------|
| MARCA                                          | GPO DE EDAD | DOSIS | VOLUMEN | No DOSIS. |
| Engerix-B                                      | 0-19 años   | 10µg  | 0.5mL   | 3         |
|                                                | > 20 años   | 20µg  | 1.0mL   | 3         |
| Recombibax HB                                  | 0-19 años   | 5µg   | 0.5mL   | 3         |
|                                                | >20 años    | 10µg  | 1.0mL   | 3         |
| Opción 2 dosis                                 | 11-15 años  | 10µg  | 1.0mL   | 2         |

TABLA 1

|         |
|---------|
|         |
| TABLA 1 |

TABLA 2. TIEMPO PROMEDIO ENTRE VACUNACION Y TOMA DE MUESTRA EN LOS SUJETOS QUE RECIBIERON 1,2 Y 3 DOSIS.

| EC. | Nº. DOSIS<br>RECIBIDA | MEDIA<br>VACUNACION Y<br>TOMA DE MUESTRA ( años) |
|-----|-----------------------|--------------------------------------------------|
| 1   | 1                     | 26 (0.58)                                        |
| 2   | 3                     | 33 (0.71)                                        |

|                                | Dosis    |          |            |
|--------------------------------|----------|----------|------------|
|                                | 1        | 2        | 3          |
| Con seroprotección (>10mUI/mL) | 64 (94%) | 77 (97%) | 71 (98.6%) |
| Sin seroprotección (<10mUI/mL) |          |          |            |
| Total                          | 68       | 79       | 72         |

TABLA No 3. Distribución de pacientes entre los grupos que recibieron 1,2 o 3 dosis con seroprotección (>10mUI/mL) y sin ella (<10mUI/mL)

TABLA 4 MEDIA DE TÍTULOS ANTI-HB

| Muestra |         |         |
|---------|---------|---------|
| 1       | 2       | 3       |
| 12.4102 | 12.4102 | 12.4102 |

12.4102