

## TRABAJOS ORIGINALES

# Grado de inmunidad humoral y factores asociados a la respuesta a la vacunación contra el virus de la Hepatitis B en el personal de salud del Hospital Nacional Case-Essalud, Arequipa (Setiembre 1995 - Marzo 2002)

Dr. Juan Campos Nizama\*

### RESUMEN

Se determinaron los niveles séricos de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B en trabajadores vacunados del Hospital Nacional CASE-ESSALUD de Arequipa, con el objetivo de evaluar en ellos la inmunorespuesta que produce la vacuna y los factores que podrían estar involucrados en dicha respuesta, y de ese modo conocer el grado de protección que se está consiguiendo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** El estudio se llevó a cabo en 165 trabajadores de salud del Hospital Nacional CASE-ESSALUD de Arequipa, a los que la vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B se les había administrado por vía intramuscular en la región deltoidea, aplicando el esquema rápido 0, 1, 2 meses. La dosis fue de 1 ml (20 ug de antígeno). En ellos se determinó las concentraciones séricas de anticuerpos anti-HBs (en mUI/ml) al tercer mes de la tercera dosis, por el método Enzimoimmunoensayo AXSYM System de Laboratorios ABBOT. En concordancia con lo establecido, se consideraron como niveles de seroprotección las concentraciones séricas de anticuerpos anti-HBsAg superiores a 10 mUI/ml.

**RESULTADOS:** Los resultados evidenciaron que la vacuna aplicada a los trabajadores en estudio produjo niveles de seroprotección (>10 mUI/ml) en el 94.54%. Además, mostraron una menor respuesta de seroprotección ( $p < 0.01$ ) en trabajadores del sexo masculino, en los mayores de 40 años de edad, en los que presentaron mayores niveles de TGP y en los que consumen tabaco; en cambio no evidenciaron relación significativa ( $p > 0.05$ ) entre la respuesta inmunogénica los antecedentes patológicos de los trabajadores vacunados.

**CONCLUSIONES:** Se concluye que la vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B en un importante porcentaje de trabajadores de nuestro medio produce una adecuada tasa de protección y que dicho tipo de respuesta es significativamente menor en los trabajadores de sexo masculino, en los mayores de 40 años de edad, en los que tienen niveles elevados de TGP y en los que consumen tabaco.

**PALABRAS CLAVES:** Hepatitis B, inmunización.

SUMMARY

\* Área de Gastroenterología HNCASE-EsSALUD

The serum levels of antibodies against the Hepatitis B virus, in employees of the Case-Essalud National Hospital of Arequipa, who have been vaccinated, were determined in order to evaluate the immunoresponse that the vaccination produces in them and the factors that may be involved in the said response. In this way the protection level that is being achieved may be known.

#### MATERIAL AND METHODS

The study was carried out on 165 health employees of the Case-Essalud National Hospital of Arequipa who were administered the recombinant vaccination against the Hepatitis B Virus (HBV), via intramuscular injection in the deltoid region, applying the rapid scheme 0,1,2 months. A 1ml (30ug of antigen) dose was administered. The serum concentrations of anti-HBs (in mUI/ml) were found in the third month of the third dose, by the enzyme immunoassay method, AXSYM System of Abbot Laboratories. In accordance with the facts established, seroprotection levels were defined to be serum concentrations of anti-HBsAg antibodies greater than 10mUI/ml.

#### RESULTS

The results evidenced that the vaccine applied to the employees being studied, produced seroprotection levels >10mUI/ml in 94.54% of the employees. Besides, a lesser seroprotection response ( $p>0.01$ ) was seen in male employees, in those older than 40 years of age, in those with high TGP levels and in tobacco consumers. Whereas, no significant relation ( $p>0.05$ ) was observed between the immunogenic response and the pathological history of the employees vaccinated.

#### CONCLUSIONS

It may be concluded that the recombinant vaccine against the Hepatitis B Virus (HBV) produces an adequate measure of protection in a significant percentage of employees in Peru and that the response is significantly lesser in male employees, in those older than 40 years of age, in those with high TGP levels and in tobacco consumers.

**KEY WORDS:** Hepatitis B, Immunization.

## INTRODUCCIÓN

**L**a infección por el virus de la hepatitis B puede causar enfermedad hepática aguda, crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. El virus de la hepatitis B afecta solamente a humanos, y no existen otros reservorios <sup>(1, 2)</sup>. El virus se transmite por vía parenteral o por exposición de las mucosas a fluidos corporales contaminados de personas portadoras (HBsAg positivos) o que curaron de una infección aguda. Existen fluidos corporales con alta concentración de virus, como la sangre, el semen, y los fluidos vaginales. La saliva podría servir de vehículo de transmisión, aunque de menor eficacia <sup>(1)</sup>.

La transmisión por contacto sexual con personas infectadas es la más importante, ya sea homosexual o heterosexual. El contacto con superficies mucosas contaminadas también puede generar infecciones, y dentro de ellas encontramos, por ejemplo, las que ocurren por accidentes en trabajadores de la salud <sup>(3)</sup>.

La hepatitis B constituye uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial <sup>(4, 5)</sup>, se estima que hay 2 mil millones de personas infectadas y el número de portadores del virus de la hepatitis B (VHB) alcanza a 300 millones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) <sup>(4)</sup>, reporta 1 millón de muertes por año en el mundo. En América Latina la Organización Panamericana de la Salud (OPS) <sup>(6)</sup>, señala que existen 6'600 000 portadores crónicos. El Perú en general es considerado un país de mediana endemicidad, con prevalencias que varían entre 1 – 20 %. Las zonas hiperendémicas se localizan en la región de la selva alta y zonas rurales de la selva baja, además de algunos valles de la vertiente oriental de la cordillera de los Andes como Abancay y Huanta<sup>(7)</sup>. Como se sabe una de las características de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es la relativa baja frecuencia de expresión clínica, sobre todo en los estadios iniciales y más aún cuando la infección se adquiere en

edades tempranas de la vida, donde la probabilidad de convertirse en portador crónico es muy alta <sup>(8)</sup>.

La hepatitis B es la más importante enfermedad prevenible por inmunización, como consecuencia el desarrollo de vacunas para la prevención del virus de la hepatitis B representa uno de los mayores logros de la medicina moderna<sup>(9)</sup>. La inmunización en general puede ser activa o pasiva. La inmunización activa comprende la introducción de un antígeno específico que va a estimular la formación de anticuerpo que prevendrá la enfermedad. Estos antígenos pueden ser virus atenuados, muertos o productos recombinantes adecuados para una producción antigénica efectiva del sistema inmune. La inmunización pasiva es la introducción de anticuerpos preformados para prevenir o modificar la naturaleza de la infección en un individuo susceptible <sup>(10)</sup>. La primera vacuna disponible comercialmente fueron las derivadas del plasma de portadores del VHB, cuyo uso fue aprobado en EEUU en 1982 y que demostró tener una evidente eficacia, pero un alto costo de producción. Por estos problemas esta vacuna ha sido reemplazada por las vacunas que usan tecnología recombinante de DNA <sup>(11)</sup>. La primera vacuna recombinante fue introducida en 1986 en EEUU. Aunque las dosis de las diferentes vacunas producidas con tecnología recombinante son diferentes, pueden usarse en forma intercambiable, y al menos 10 vacunas de VHB recombinantes han sido manufacturadas. El 95 % de recién nacidos y población infantil, junto con el 90 % de la población adulta forman anticuerpos protectores después de la aplicación de tres dosis <sup>(11)</sup>.

La baja respuesta de formación de anticuerpos en individuos inmunocompetentes vacunados se relaciona con problemas genéticos y otros factores como sexo, tabaquismo, obesidad, lugar de aplicación (región glútea, intradérmica) y edad <sup>(12)</sup>.

Siendo la hepatitis B un problema de salud pública en el Perú y considerando la inmunización como la única medida de protección,

el Ministerio de Salud inició las medidas de control de la infección por el VHB en la población de mayor riesgo, que es el menor de un año, y el personal de salud de estas áreas <sup>(1,3)</sup>.

Una de las medidas para su prevención es la vacunación masiva de los adolescentes. Podría decirse que la hepatitis B es la primera enfermedad de transmisión sexual que puede ser prevenida con una vacuna, y que el hepatocarcinoma es el primer cáncer inmunoprevenible. En 1991, la OMS recomendó la incorporación de la vacuna de la hepatitis B a los Programas Nacionales de inmunización en todos los países.

Al desconocer los niveles de anticuerpos séricos alcanzados en personal vacunado contra el virus de la hepatitis B del Hospital Nacional CASE-Arequipa es necesario establecer la eficacia o no de la vacuna, así como los factores asociados con una baja respuesta a la misma.

La hipótesis de trabajo fue:

Dado que la respuesta serológica a la vacuna contra el virus de la hepatitis B es variable y depende de diversos factores; es probable que las concentraciones de anti HBs de los trabajadores del Hospital Nacional CASE-ESSALUD que recibieron la vacuna, presenten variación en magnitud de seroprotección por factores a precisar.

Los objetivos planteados fueron:

- **Generales:** Conocer la respuesta inmunogénica contra el virus de la hepatitis B en trabajadores vacunados del Hospital Nacional CASE-ESSALUD Arequipa en el periodo Septiembre 1995 a Marzo del 2002.
- **Específicos:** Determinar los factores asociados al grado de inmunidad conseguido en los trabajadores vacunados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en 165 trabajadores de salud del HNCASE-EsSALUD- AREQUIPA vacunados con vacuna recombinante antihepatitis B (Engerix B) entre Septiembre de 1995 a Marzo del 2002.

La vacunación consistió en la administración por vía intramuscular profunda en el músculo deltoides de tres dosis de vacuna recombinante. Cada dosis contenía 20 microgramos de antígeno (1 ml). El esquema de vacunación fue el siguiente: la primera dosis en fecha elegida, la segunda un mes más tarde y la tercera al segundo mes de la primera dosis administrada (0, 1, 2 meses). Una vez completada la pauta de vacunación, se cuantificaron los títulos anti-HBs al tercer mes de la tercera dosis en mUI/ml por el sistema Enzimoimmunoensayo AXSYM System de Laboratorios ABBOT. Se consideraron como niveles protectores los superiores a 10 mUI/ml.

### Criterios de inclusión:

- Trabajadores con HBsAg y anti HBs prevacunales negativos.
- Tener registro de vacunación en el área de salud ocupacional del HNCASE ESSALUD Arequipa.
- Contar con la historia clínica de los trabajadores vacunados.

### Criterios de exclusión:

- Trabajadores que no cumplieron con el esquema de vacunación (0, 1, 2 meses).

Las variables seleccionadas como posibles factores pronósticos de respuesta a la vacuna fueron: edad, sexo, antecedentes patológicos, consumo de tabaco (referido por el trabajador), y nivel de TGP en sangre.

Los resultados se analizaron mediante el paquete estadístico de SPSS versión 10.0 para Windows 2000. Se obtuvieron los parámetros descriptivos frecuencias y porcentajes y parámetros de inferencia estadística de Ji<sup>2</sup> de Pearson ( $p < 0,05$ ) y ODDS RATIO.

## RESULTADOS

La tabla pone en evidencia que la mayoría (60 %) de trabajadores de salud vacunados contra el virus de la hepatitis B fueron del sexo femenino.

**TABLA No. 1. TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002 VACUNADOS CONTRA VIRUS HEPATITIS B SEGÚN SEXO**

SEXO	TRABAJADORES VACUNADOS NÚMERO	PORCENTAJE
VARONES	66	40.0
MUJERES	99	60.0
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>	<b>100.00</b>

FUENTE: HEPATITIS B CAMPOS (HEPBCAM)

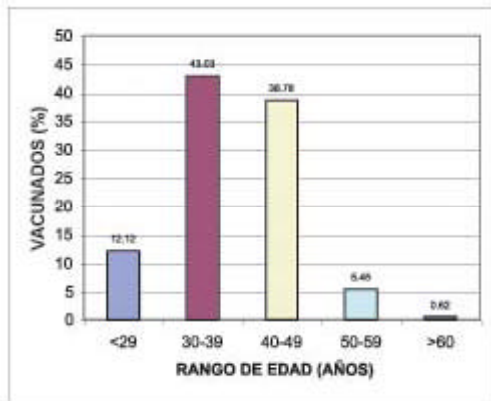
El 81.81 % de los trabajadores de salud vacunados contra el virus de hepatitis B estuvieron comprendidos entre las edades de 30 a 49 años. La edad promedio fue  $41 \pm 7.96$  años como se grafica en la tabla 2 y la figura 1.

**TABLA No. 2. GRUPOS ETÁREOS DE LOS TRABAJADORES DE SALUD VACUNADOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002**

RANGOS DE EDAD (AÑOS)	TRABAJADORES VACUNADOS NUMERO	PORCENTAJE
<29	20	12.12
30-39	71	43.03
40-49	64	38.78
50-59	9	5.45
>60	1	0.62
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>	<b>100</b>

FUENTE: HEPBCAM

FIGURA No. 1. GRUPOS ETÁREOS DE LOS TRABAJADORES DE SALUD VACUNADOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 - MARZO 2002.



Estos resultados (tabla 3) muestran que la mayoría (87.88 %) de trabajadores de salud vacunados contra el virus de la hepatitis B no presentaron antecedentes patológicos.

TABLA No. 3. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DE LOS TRABAJADORES VACUNADOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 -MARZO 2002

ANTECEDENTES PATOLOGICOS	TRABAJADORES NUMERO	VACUNADOS PORCENTAJE
GASTRITIS	4	2.42
HIPOTIROIDISMO	4	2.42
HIPERTIROIDISMO	3	1.82
ULCERA DUODENAL	2	1.21
ALERGIA	2	1.21
MOLA HIDATIFORME	1	0.61
BOCIO	1	0.61
ADENOMA DE HIPOFISIS	1	0.61
SÍNDROME CONVULSIVO	1	0.61
ESOFAGITIS	1	0.61
SIN ANTECEDENTES	145	87.88
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>	<b>100.00</b>

FUENTE: HEPBCAM

La tabla 4 grafica los diferentes grupos ocupacionales vacunados. El grupo ocupacional más numeroso entre los trabajadores vacunados fue el de enfermeras (35.15%) y técnicos de enfermería (21.21%) seguidos por el de médicos (20.62%) y médicos residente (6.6%).

TABLA No. 4. TRABAJADORES DE SALUD VACUNADOS CONTRA VIRUS DE HEPATITIS B DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA, SETIEMBRE 1995- MARZO 2002 SEGÚN OCUPACIÓN

OCUPACIÓN	TRABAJADORES VACUNADOS NÚMERO	PORCENTAJE
ENFERMERA	58	35.15
TÉCNICO ENFERMERIA	35	21.21
MEDICO	34	20.62
RESIDENTE	11	6.66
TÉCNICO LABORATORIO	8	4.84
OBSTETRIZ	7	4.24
ODONTÓLOGO	6	3.63
BIÓLOGO	4	2.42
QUÍMICO	1	0.60
LIMPIEZA	1	0.60
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>	<b>100.00</b>

FUENTE: HEPBCAM

En la Tabla 5 se evidencia que el 94.54 % de trabajadores de salud vacunados contra el virus de la hepatitis B alcanzaron niveles de seroprotección (>10 mUI/ml) este resultado se observa en forma gráfica en la Figura 2.

TABLA No. 5. CONCENTRACIONES SERICAS DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD VACUNADOS DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 -MARZO 2002

CONCENTRACIÓN AntiHBs (mUI/ml)	TRABAJADORES VACUNADOS NÚMERO	PORCENTAJE
<10	9	5.45
10-99	38	23.03
100-999	100	60.60
>1000	18	10.91
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>	<b>100.00</b>

FUENTE: HEPBCAM

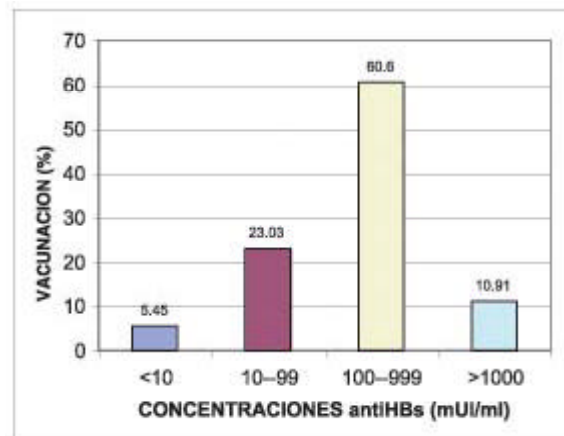


FIGURA No. 2. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD VACUNADOS DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 - MARZO 2002.

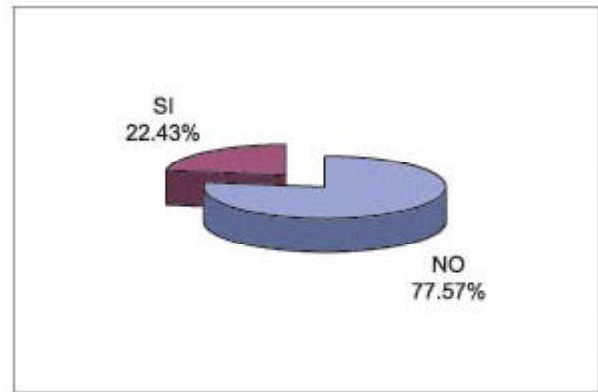
El 12.12 % de los trabajadores vacunados contra el virus de la hepatitis B refirieron dolor en el sitio de inoculación de la vacuna.

**TABLA No 6. EFECTOS ADVERSOS DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 - MARZO 2002**

EFECTOS ADVERSOS	TRABAJADORES VACUNADOS	
	NÚMERO	PORCENTAJE
DOLOR	20	12.12
CEFALEA Y NAUSEA	4	2.42
FIEBRE	2	1.21
NINGUNO	139	84.24
<b>TOTAL</b>	<b>165</b>	<b>100.00</b>

FUENTE: HEPBCAM

La figura 3 indica que el 22.43 % de los trabajadores vacunados referían consumir tabaco moderadamente (de 1 a 20 cigarrillos por día).



**FIGURA No 3. CONSUMO DE TABACO POR LOS TRABAJADORES VACUNADOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA, SETIEMBRE 1995-MARZO 2002.**

La tabla 7 muestra que el 95 % de trabajadores con antecedentes patológicos presentaron respuesta de seroprotección. Al aplicar la prueba de Ji2 de Fischer se encontró que no existe asociación entre los antecedentes patológicos y la respuesta inmunogénica. ( $p > 0.05$ ).

**TABLA No 7. SEROPROTECCIÓN PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 - MARZO 2002 SEGÚN ANTECEDENTES PATOLÓGICOS**

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	SEROPROTECCIÓN				TOTAL		ANÁLISIS ESTADÍSTICO		
	SI		NO		N	%	JI2	P	S
	N	%	N	%					
SI	19	95	1	5	20	100	0.009	>0.05	N.S.
NO	137	94.5	8	5.5	145	100			

FUENTE: HEPBCAM

La tabla 8 muestra que en trabajadoras mujeres el 98 % presentaron niveles de anticuerpos considerados de seroprotección (> de 10 mUI/ml) y el 2 % no alcanzaron niveles de seroprotección. En los trabajadores hombres el 89.4 % presentaron niveles de seroprotección y el 10.6 % no alcanzaron niveles de seroprotección. Al aplicar la prueba de Ji2 de Fischer se muestra que existe una asociación significativa ( $p < 0.05$ ) entre la respuesta inmunogénica

al virus de la hepatitis B y el sexo en los trabajadores del Hospital Nacional CASE ESSALUD Arequipa. Al aplicar la prueba de Odds Ratio se encontró que los trabajadores del sexo masculino tienen menor probabilidad de tener respuesta de seroprotección para hepatitis B comparada con las trabajadoras del sexo femenino.

**TABLA No 8. SEROPROTECCIÓN PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA, SETIEMBRE 1995 - MARZO 2002 SEGÚN SEXO**

SEXO	SEROPROTECCIÓN				TOTAL		ANÁLISIS ESTADÍSTICO		
	SI		NO		N	%	JI2	P	S
	N	%	N	%					
MASCULINO	59	89.4	7	10.6	66	100	5.66	<0.05	S.
FEMENINO	97	98	2	2	99	100			

O.R= 0.486 (0.32- 0.72) MASCULINO

FUENTE: HEPBCAM

La tabla 9 muestra que el 98.9 % de los trabajadores menores de 40 años presentaron seroprotección comparado con los trabajadores mayores de 40 años que solo el 89.2 % presentaron seroprotección. Al aplicar la prueba de Ji2 de Fischer se encontró una asociación significativa ( $p < 0.01$ ) entre la respuesta

inmunogénica al virus de la hepatitis B y la edad de los trabajadores. Al aplicar la prueba de Odds Ratio se encontró que los trabajadores mayores de 40 años tienen menor probabilidad de tener respuesta de seroprotección para el virus de hepatitis B.

**TABLA No 9. SEROPROTECCIÓN PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002 SEGÚN EDAD**

EDAD (AÑOS)	SEROPROTECCIÓN				TOTAL		ANÁLISIS ESTADÍSTICO		
	SI		NO		N	%	JI2	P	S
	N	%	N	%					
< 40	90	98.9	1	1.1	91	100	7.46	<0.01	A.S.
>40	66	89.2	8	10.8	74	100			

O.R= 0.47 (0.35 – 0.63) >40 AÑOS

FUENTE: HEPBCAM

La tabla 10 muestra que el 98.4 % de trabajadores que no consumen tabaco presentaron niveles de seroprotección y el 81.1 % de trabajadores que consumen tabaco presentaron seroprotección al virus de la hepatitis B. Al aplicar la prueba de Fischer se encontró una asociación significativa ( $p < 0.01$ ) entre la respuesta inmunogénica

al virus de la hepatitis B y el consumo de tabaco. Al aplicar la prueba de Odds Ratio se encontró que los trabajadores que consumen tabaco tienen menor probabilidad de hacer respuesta de seroprotección al virus de hepatitis B.

**TABLA No 10. CONSUMO DE TABACO Y SEROPROTECCIÓN CONTRA EL VIRUS DE HEPATITIS B EN TRABAJADORES DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002**

CONSUMO DE TABACO	SEROPROTECCIÓN				TOTAL		ANÁLISIS ESTADÍSTICO		
	SI		NO		N	%	JI2	P	S
	N	%	N	%					
SI	30	81.1	7	18.9	37	100	16.76	<0.05	A.S.
NO	126	98.4	2	1.6	128	100			

O.R= 0.24 (0.15-0.39) TABACO

FUENTE: HEPBCAM

En la tabla 11 se muestra el 98.7 % de trabajadores que tuvieron niveles normales de TGP presentaron niveles de seroprotección y el 22.2 % con niveles de TGP aumentados presentaron respuesta de seroprotección. Al aplicar la prueba de Pearson se encontró que existe una asociación significativa ( $p < 0.01$ )

entre la respuesta inmunogénica al virus de la hepatitis B y el nivel de TGP de los trabajadores. Al aplicar la prueba de Odds Ratio se encontró que los trabajadores con TGP aumentada tienen menor probabilidad de tener respuesta de seroprotección.

**TABLA No 11. NIVELES DE TRANSAMINASAS Y SEROPROTECCIÓN PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002**

NIVELDE TGP	SEROPROTECCIÓN				TOTAL		ANÁLISIS ESTADÍSTICO		
	SI		NO		N	%	JI2	P	S
	N	%	N	%					
NORMAL(<35 UI/L)	154	98.7	2	1.1	156	100	96.55	<0.01	A.S.
AUMENTADO(>35 UI/L)	2	22.2	7	77.8	9	100			

O.R= 0.016 (0.004-0.068) TGP AUMENTO

FUENTE: HEPBCAM

## DISCUSIÓN

En las Tablas 1 y 8 se muestra que del personal vacunado el 60 % fueron del sexo femenino y el 40 % del sexo masculino. En el sexo femenino se obtuvo nivel de seroprotección en el 98 % y en el sexo masculino en el 89.4 %, diferencia que es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). En los trabajadores del sexo masculino se encontró menor respuesta a la vacuna contra el virus de hepatitis B (OR= 0.48) Esto se corrobora con lo reportado por otros autores<sup>(14-16)</sup>. Tolosa y col<sup>(17)</sup> reporta una tasa de seroprotección de 95.9 % para las mujeres y 87.8 % para los varones. Asimismo reporta que los varones presentan un riesgo 4 veces superior de no responder a la inmunización. La mayor respuesta a la vacuna contra el virus de la hepatitis B en el sexo femenino se debería al perfil hormonal estrogénico. Se ha demostrado que los estrógenos incrementan el desarrollo de subpoblaciones de linfocitos T y de linfocitos B a través de la producción de interleucina 1<sup>(18)</sup>.

En las Tablas 2 y 9 se muestra que de 91 trabajadores con edad menor de 40 años en 1.1 % no hubo respuesta de seroprotección (concentración de anti HBs < 10 mUI/ml) y de 74 trabajadores con edad mayor de 40 años no hubo respuesta de seroprotección en 8 (10.8 %). Se encontró una asociación significativa ( $p < 0.01$ ) en la respuesta de seroprotección contra el virus de la hepatitis B y la edad. Estableciéndose que los trabajadores vacunados mayores de 40 años tienen menor probabilidad de hacer respuesta inmunogénica de seroprotección (OR= 0.47). Son conocidos los cambios de la respuesta inmunes asociados con la edad (involución y atrofia del timo que es la clave del envejecimiento del sistema inmunológico, disminución en el número de linfocitos circulantes, etc.) que pueden contribuir en la disminución de la eficacia de la vacuna en los individuos de mayor edad<sup>(19)</sup>, aunque las investigaciones relacionadas con este tópico arrojan hallazgos contradictorios<sup>(16-17, 20-21)</sup>. Hay autores<sup>(22)</sup> que reportan un riesgo de no respuesta a la vacuna de hepatitis B en individuos mas viejos<sup>(22)</sup>. Tolosa y col<sup>(17)</sup> reporta que el 95.9 % de individuos vacunados contra el virus de la hepatitis B y con edad < 40 años desarrollan antiHBs y solo lo hicieron el 90.4 % de los mayores a dicha edad.

En las Tablas 3 y 7 se consideraron los antecedentes de patologías de los trabajadores inmunizados referidos en el momento de la vacunación o revisando las historias clínicas y que pudieran influenciar en la respuesta inmunogénica post-vacunación. Se encontraron que 20 trabajadores (12.12 %) referían alguna enfermedad. Se encontró que la inmuno-respuesta de seroprotección no esta influenciada por los antecedentes patológicos de los trabajadores vacunados contra el virus de la hepatitis B ( $p > 0.05$ ) Lo que concuerda con los reportado por otros estudios<sup>(23, 24)</sup>.

En la Tabla 4 se muestra que el porcentaje de seroprotección alcanzado en los trabajadores vacunados fue 94.54 %. Estos resultados se corroboran con lo reportado por Tolosa y col. (1998) quienes encontraron porcentajes de seroprotección de 95%<sup>(17)</sup>; Martínez (1996) 97.5%<sup>(23)</sup>; Ramírez y col. (2000) 82%<sup>(25)</sup>; Sánchez y col (1999). 96.2%<sup>(26)</sup>; Pedroso y col (1998). 100%<sup>(27)</sup>; Alemn y col. (2000) 96.6%<sup>(24)</sup>.

En la Tabla 5 se observa que el 53.3 % de trabajadores vacunados contra el virus de la hepatitis B fueron enfermeras y técnicos de enfermería, seguidos por el grupo ocupacional médico (20.62 %) y médicos residentes (6.66 %). Llama la atención que el grupo ocupacional de médicos no ocupe un lugar preponderante

en el programa de vacunación para hepatitis B debido a factores como temor a los efectos colaterales o falta de tiempo aducido por estos profesionales. Este hecho ha sido resaltado en el estudio de Tolosa y col<sup>(17)</sup>.

En la Tabla 6 se encuentra que 84.24 % de los trabajadores vacunados no presentaron reacciones adversas durante o después de la vacunación. El 12.2 % (20 casos) presentaron dolor en el sitio de la inoculación y en porcentajes menores se encontraron fiebre, cefalea y nauseas. Los síntomas fueron leves y no requirieron de atención médica ni fue necesario interrumpir el esquema de vacunación. La mayoría de autores coinciden en que las vacunas recombinantes son bien toleradas.<sup>(23,25,28)</sup> Ramírez y col<sup>(25)</sup> reportan no haber observado gran reacción a la vacuna; dolor, rubor y aumento de temperatura en el sitio de inyección fueron los síntomas más frecuentes, y se presentaron en general luego de la primera dosis y más raramente, posterior a la segunda y tercera dosis.

En las Tablas 10 se muestra que de 37 trabajadores que referían consumir tabaco en 7 (18.9 %) no alcanzaron niveles de seroprotección después de la vacunación y de 128 trabajadores que referirían no consumir tabaco en 2 (1.6 %) no hubo respuesta de seroprotección. Se encontró que existe una asociación significativa entre la respuesta de seroprotección contra el virus de la hepatitis B y el consumo de tabaco ( $p < 0.01$ ). Se demostró que los trabajadores que consumen tabaco (1 a 20 cigarrillos por día) presentaron menor respuesta inmunogénica a la vacuna (OR= 0.24). Estos resultados se corroboran por otros trabajos<sup>(17,23,25)</sup>. El humo del tabaco está constituido por una fase volátil o gaseosa y una fase sólida o de partículas. La fase gaseosa, con alrededor de 500 componentes, representa el 95% del peso del humo del tabaco. Por su parte, la fase de partículas representa el 5% del peso, y está constituida por aproximadamente 3.500 componentes, siendo el más importante el alcaolide nicotina. El tabaco inhibe la actividad de las células inmunogénicas (linfocitos T y B y células naturales killer)<sup>(29)</sup>. Tolosa y col<sup>(17)</sup> reporta que el tabaco es uno de los factores que influyen en la respuesta a la vacuna, el grupo de fumadores importantes (más de 20 cigarrillos por día) presentó 4.7 veces más riesgo de no responder adecuadamente a la vacuna en relación con los no fumadores.

En la Tabla 11 se muestra que de 165 trabajadores vacunados de los que tuvieron niveles de TGP normales (< 35 UI/L), solo 2 (1.1 %) no alcanzaron niveles de seroprotección. En cambio en 7 (77.8 %) de 9 trabajadores vacunados con niveles de TGP > de 35 UI/L no alcanzaron niveles de seroprotección. Se encontró que existe una asociación significativa entre la respuesta de seroprotección contra el virus de la hepatitis B y el nivel de TGP ( $p < 0.01$ ). Asimismo se demuestra que los trabajadores que tienen niveles elevados de TGP presentaron menor respuesta inmunogénica a la vacuna (OR= 0.016). Estos resultados se corroboran por los trabajos de Tolosa y col. (1998)<sup>(17)</sup>, Sánchez y col (1999)<sup>(26)</sup>. Algunos autores<sup>(30,31)</sup> sugieren que los factores que alteran la función hepática pueden influir en la respuesta inmunogénica a la vacuna., por eso optamos en determinar los niveles de transaminasa sérica (TGP) en los trabajadores vacunados como marcador indirecto de disfunción hepática. El hígado sano ejerce un efecto modulador sobre la respuesta inmunitaria, así en hepatopatías crónicas hay inmunidad deprimida me-diada por células<sup>(18)</sup>.

## CONCLUSIONES

1. La vacuna recombinante alcanzó una elevada tasa de seroprotección en los trabajadores de salud vacunados contra el virus de la hepatitis B.
2. La edad, el sexo, consumo de tabaco y niveles de TGP son factores que influyen en la respuesta a la vacuna en trabajadores de salud vacunados contra el virus de la hepatitis B.
3. La hipótesis ha sido verificada y se han alcanzado los objetivos propuestos.

## BIBLIOGRAFIA

1. CECIL. Tratado de Medicina Interna, 19ª ed, Ed. Interamericana, 1994
2. DRAGOSICS, B. Et al. Long-term follow up study of asymptomatic HbsAg- positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histology evaluation of 242 cases. *Hepatology*. 7:302, 1987
3. MORALES, J.M. JAQUETTI, J, VIÑA, C. Revisión metaanalítica de la respuesta por sexo a la vacunación contra hepatitis B en personal hospitalario. *Aten Primaria*, 19:99-101, 1993.
4. WORLD ORGANIZATION. Towards the elimination of hepatitis B: A guide to the implementation of national immunization programs in developing world. Final Report: October 7 -9, 1991
5. KANE, M. Global program for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 13 (suppl): 547-549, 1995
6. OPS. La Salud de la Américas Washington D.C. (Publicación científica 559) Vol 2: 460-2, 1998.
7. CABEZAS, C. GOTIZZO E. SECAMILLA, J. PHILIPPS, Y. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis viral A; B y delta en escolares sanos de Huanta (Perú). *Rev Gastroenterol-Perú* 14: 123-4, 1994.
8. MARGOLIS, H. ALTER, M. HADLER, S. Hepatitis B: evolving epidemiology and implication for control. *Sem. Liver Dis* 11: 84-7, 1991
9. TODATAKA YAMADA. Manual de Gastroenterología. Ed. Interamericana, 1ª ed., 2001
10. SLEISENGER, M., H. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 6ª ed. Ed. Interamericana, 2000
11. VANDERVELDE, E.M. MORTIMER, P.P. New hepatitis vaccines *BMJ*. 290: 787, 1985.
12. JIL, W. SCHMITDT, M. DEINHARDT, F. Vaccination against hepatitis B: Comparison of three different vaccination schedules. *J. Infect Disease.*, 160 (5):776-9, 1989
13. MINSA. Normas de control de enfermedades prevenibles por vacunación. 65-76, 1999.
14. WODD, R.C. et al. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota Health care workers. *JAMA*. 270: 2935-2939, 1993.
15. MORALES, J.M. JAQUETTI, J, VIÑA, C.. Revisión metaanalítica de la respuesta por sexo a la vacunación contra hepatitis B en personal hospitalario. *Aten Primaria*, 19:99-101, 1993.
16. PEAD, P. J. SAEED, A.A.A HEWITT, W.T. et al. Low immune responses to hepatitis B vaccination among healthy subjects. *Lancet* 1:1152, 1985.
17. TOLOSAM. N., TENIAS B. J., PEREZ B. B., SANCHIS A. J., Factores asociados a una respuesta inadecuada a la vacunación contra la hepatitis B en personal sanitario. *Rev. Española de Salud Pública.*:72; 509-515. 1998
18. ROJAS, M.. *Inmunología Ed. Corporación para investigaciones Biológicas. Medellín*, 1999.
19. CHARLES, A. Y COL. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. Ed. Masson Cuarta Edición , 2000.
20. GEIER, M., GIER, D., A. Hepatitis B vaccination safety. *Ann Pharmacother*, 36(3):370-4, 2002
21. MARTINEZ, Z., R., MACIAS, P., M., HERNANDEZ; M. Hepatitis B: epidemiología y tendencias actuales en inmunización. *Rev. Enf. Infec. Ped. V.X (07)*, 19-27, 1996
22. DAVID, N. FISHMAN ET AL. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: A meta-analysis *Clin Infect Dis* 35 (11):1368-1375, 2002
23. MARTINEZ P. J., BELMONTE S. J., GASCUEÑA L. M., CABALLERO M. LL., SABROSO A. C., Y GARCIA P. M. Cobertura e inmunorespuesta a la vacunación frente al virus de la hepatitis B en adolescentes de la provincia de Guadalajara. *Revista Española de Salud Pública*. 1996.
24. ALERM, A, GONZALES, A. RAMÍREZ, V. MARTINEZ, M, SOSA, S. DECOURT, A. Respuesta pos-vacunal y persistencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B en niños asmáticos y no asmáticos vacunados con Heberbiovac HB. *Rev. Cubana Invest. Biomedic*; 19(1):72-81, 2002
25. RAMÍREZ A.V., GONZALEZ G.A., ALERM G.A., VEGA G. I., PENTON A.E., GONZALEZ G. M. Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna cubana heberbiovac hb en poblaciones de América, Europa, África y Asia. *Rev. Cubana Invest, Biomed*. 2000; 19(1):27-33.
26. SÁNCHEZ M. J., SANZ B. M., PASCUAL I. A., APELLANIZ G. A. Variación en la respuesta antigénica en vacunación Antihepatitis B en el C.N.P. 1999.g
27. PEDROSO F. P., RODRÍGUEZ L. L., Y DIAZ G. M. Persistencia de anti-HBsAg en ancianos inmunizados con una vacuna ADN recombinante anti-hepatitis B. Dos años de



---

seguimiento. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba 1998.

28. ZAMORA, N. Epidemiología: Impacto de la vacuna Cubana contra la hepatitis B, Av. Méd. Cuba. 8(26): 4-4, 2001
29. GOUD S. N, KAPLAN A. M Inhibition of natural killer-cell activity in mice treated with tobacco specific carcinogen NNK. J Toxicol Environ Health 1999
30. ROBBINS. Patología funcional y estructural, 6ª ed., Ed. Interamericana, 2000.
31. SHERLOCK, S. Diseases of the liver and biliary system, Tenth edition, 1997