

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD  
PÚBLICA, BROMATOLOGÍA, TOXICOLOGÍA Y MEDICINA  
LEGAL

FACTORES ASOCIADOS A UNA RESPUESTA  
INADECUADA A LA VACUNACIÓN FRENTE A LA  
HEPATITIS B EN PERSONAL SANITARIO

M<sup>a</sup> NATIVIDAD TOLOSA MARTÍNEZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2004

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 26 d'Octubre de 2004 davant un tribunal format per:

- D. José María Martín Moreno
- D. Rafael Borrás Salvador
- D. Julio Sánchez Buenaventura
- D. Daniel Bautista Rentero
- D. José Ignacio González Arráez

Va ser dirigida per:

D. B. Pérez Bermúdez

D. S. Ruiz De La Fuente

©Copyright: Servei de Publicacions  
M<sup>a</sup> Natividad Tolosa Martínez

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6074-5

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD  
PÚBLICA, BROMATOLOGÍA, TOXICOLOGÍA Y MEDICINA LEGAL

**FACTORES ASOCIADOS A UNA RESPUESTA  
INADECUADA A LA VACUNACIÓN FRENTE A LA  
HEPATITIS B EN PERSONAL SANITARIO**

Tesis Doctoral presentada por:

**M<sup>a</sup> Natividad Tolosa Martínez**

Para la obtención del Grado de Doctor

Valencia, 2004

**FACTORES ASOCIADOS A UNA RESPUESTA  
INADECUADA A LA VACUNACIÓN FRENTE A LA  
HEPATITIS B EN PERSONAL SANITARIO**

Dirigida por los doctores:

**Dr. D. Brígido Pérez Bermúdez**

**Dr. D. Salvador Ruiz de la Fuente Tirado**

D. Brígido Pérez Bermúdez (Doctor por la Universidad Complutense de Madrid) y D. Salvador Ruiz de la Fuente Tirado, (Profesor Titular de Universidad del área de Medicina Preventiva y Salud Pública del Departamento de Bromatología, Toxicología, Medicina Legal, Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universitat de València),

**CERTIFICAN:**

Que la presente Tesis, titulada “*FACTORES ASOCIADOS A UNA RESPUESTA INADECUADA A LA VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B EN PERSONAL SANITARIO*”, ha sido realizada por Dña. M<sup>a</sup> Natividad Tolosa Martínez, bajo nuestra dirección, y reúne méritos suficientes para que su autora pueda obtener el Grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat de València.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Valencia a 18 de mayo de 2004.

Fdo.: Dr. Brígido Pérez Bermúdez

Fdo.: Prof. Dr. Salvador Ruiz de la  
Fuente Tirado

*'A mis niños, mi marido, mis padres y mi hermana'*

# I. ÍNDICE

## ÍNDICE GENERAL

I.	INTRODUCCIÓN.....	12
II.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	68
III.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	72
IV.	RESULTADOS .....	80
V.	DISCUSIÓN.....	143
VI.	CONCLUSIONES .....	178
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	182

---

I.	INTRODUCCIÓN .....	12
	I.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B .....	13
	I.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL VHB.....	15
	I.2.1. Distribución mundial de la infección por el VHB .....	15
	I.2.2. Distribución de la infección por el VHB en España.....	19
	I.3. ANATOMÍA MOLECULAR Y BIOLOGÍA DEL VHB .....	21
	I.4. MARCADORES SEROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR EL VHB (DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO).....	23
	I.5. EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR EL VHB.....	25
	I.6. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VHB .....	28
	I.7. COINFECCIÓN: INFECCIÓN SIMULTÁNEA POR EL VHB Y EL VHD .....	29
	I.8. TRATAMIENTO DE LAS HEPATITIS POR EL VHB .....	30
	I.8.1. Tratamiento de la Hepatitis B Aguda .....	30
	I.8.2. Tratamiento de la Hepatitis B Crónica .....	30
	I.9. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VHB .....	32
	I.10. INMUNIZACIÓN ACTIVA FRENTE AL VHB .....	35
	I.10.1. Vacunas de primera generación o plasmáticas .....	35
	I.10.2. Vacunas de segunda generación o de recombinación genética.....	36
	I.10.3. Vacunas de péptidos sintéticos.....	39
	I.11. PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA .....	40
	I.11.1. Dosis recomendada .....	40
	I.11.2. Vía de administración .....	42
	I.11.3. Conservación de la vacuna.....	43
	I.12. RESULTADOS DE LA VACUNACIÓN.....	43
	I.12.1. Inmunogenicidad.....	43
	I.12.2. Mutantes del VHB que escapan a la vacuna .....	45
	I.12.3. Duración de la protección .....	47
	I.12.4. Efectos adversos derivados de la inmunización .....	48
	I.13. CONTROL PREVACUNAL Y POSTVACUNAL DE LOS MARCADORES DEL VHB.....	50
	I.14. ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN.....	52
	I.15. INMUNIZACIÓN ACTIVA FRENTE AL VHB EN TRABAJADORES DE LA SALUD .....	56
	I.15.1. Importancia de la vacunación frente a la hepatitis B en personal sanitario.....	56
	I.15.2. Exposiciones Biológicas Ocupacionales .....	61
	I.15.3. Profilaxis frente al VHB ante una Exposición Biológica Ocupacional.....	63
	I.16. LEGISLACIÓN RELACIONADA CON LA PREVENCIÓN DE RIESGOS BIOLÓGICOS EN EL PERSONAL SANITARIO .....	64
II.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	68
	II.1. HIPÓTESIS.....	69
	II.2. OBJETIVOS .....	70

---

III.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	72
III.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	73
III.2.	SUJETOS DEL ESTUDIO .....	74
III.3.	RECOGIDA DE DATOS .....	76
III.4.	VARIABLES DEL ESTUDIO .....	77
III.5.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	79
IV.	RESULTADOS.....	80
IV.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	81
IV.1.1.	EDAD .....	81
IV.1.2.	SEXO .....	83
IV.1.3.	CATEGORÍA PROFESIONAL .....	84
IV.1.4.	ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	87
IV.1.5.	COLESTEROL SÉRICO.....	89
IV.1.6.	ENZIMAS HEPÁTICAS .....	91
IV.1.7.	HÁBITO TABÁQUICO .....	93
IV.1.8.	CONSUMO DE FÁRMACOS .....	96
IV.1.9.	CONSUMO DE ALCOHOL.....	100
IV.1.10.	VIRUS DE LA HEPATITIS C .....	103
IV.1.11.	MARCA COMERCIAL DE VACUNA .....	104
IV.1.12.	ANTICUERPOS DE SUPERFICIE FRENTE AL VHB .....	105
IV.1.13.	DOSIS DE REFUERZO O BOOSTER .....	108
IV.1.14.	EVOLUCIÓN DE LOS ANTICUERPOS DE SUPERFICIE DEL VHB.....	109
IV.2.	ANÁLISIS BIVARIANTE .....	115
IV.2.1.	RESPUESTA DE antiHBs SUPERIOR O INFERIOR A 10 mUI/ml .....	115
IV.2.2.	RESPUESTA DE antiHBs SUPERIOR O INFERIOR A 100 mUI/ml .....	129
IV.3.	ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	134
IV.3.1.	RESPUESTA DE antiHBs SUPERIOR O INFERIOR A 10 mUI/ml .....	135
IV.3.2.	RESPUESTA DE antiHBs SUPERIOR O INFERIOR A 100 mUI/ml .....	140
IV.3.3.	PÉRDIDA DE RESPUESTA A LOS 3 AÑOS POSTVACUNA .....	141
V.	DISCUSIÓN .....	143
V.1.	SEROCONVERSIÓN .....	145
V.2.	EDAD .....	146
V.3.	SEXO .....	148
V.4.	CATEGORÍA PROFESIONAL .....	149
V.5.	ÍNDICE DE MASA CORPORAL .....	150
V.6.	COLESTEROL.....	152
V.7.	HÁBITO TABÁQUICO .....	153
V.8.	AFECTACIÓN HEPÁTICA .....	155
V.9.	CONSUMO DE MEDICACIÓN .....	157
V.10.	INFECCIÓN POR EL VHC .....	158

V.11. AFECTACIÓN RENAL.....	159
V.12. INMUNOSUPRESIÓN .....	161
V.13. GENÉTICA E INMUNOLOGÍA.....	162
V.14. CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA .....	163
V.15. CONTROL POSTVACUNAL.....	165
V.16. DOSIS DE RECUERDO O BOOSTER .....	167
V.17. DOSIS BOOSTER EN “NO RESPONDEDORES” .....	170
V.18. MEMORIA INMUNOLÓGICA.....	174
V.19. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	176
VI. CONCLUSIONES .....	178
VII. BIBLIOGRAFÍA .....	182

---

## GLOSARIO

### ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS EN EL TEXTO

AgHBc	Antígeno del core del VHB
AgHBe	Antígeno “e” del VHB
AgHBs	Antígeno de superficie del VHB
antiHBc	Anticuerpo frente al antígeno del core del VHB
antiHBe	Anticuerpo frente al antígeno “e” del VHB
antiHBs	Anticuerpo de superficie del VHB
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
CCAA	Comunidades Autónomas
CDC	Centers for Disease Control
DE	Desviación Estándar
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EBO	Exposiciones Biológicas Ocupacionales
EDO	Enfermedad de Declaración Obligatoria
EPINet	Exposure Prevention Information Network
ETS	Enfermedades de Transmisión Sexual
FC	Fármaco
FDA	Food and Drug Administration
FEA	Facultativo Especialista de Área
GSK	GlaxoSmithKline
HLA	Antígeno de Histocompatibilidad
IC	Intervalo de Confianza
ID	Intradérmica
IFN	Interferón
IGHB	Inmunoglobulina antihepatitis B
IL	Interleuquina
IM	Intramuscular
IMC	Índice de Masa Corporal
µg	microgramo
µg/ml	microgramos por mililitro
MGT	Media Geométrica del Título de antiHBs

MIR	Médico Interno Residente
mUI/ml	miliUnidades Internacionales/mililitro
nm	nanómetro
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio o razón de ods
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
RD	Real Decreto
SC	Subcutánea
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
UDVP	Usuarios a Drogas por Vía Parenteral
VHA	Virus de la Hepatitis A
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VHD	Virus de la Hepatitis Delta
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

---

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de la prevalencia del VHB según áreas geográficas

Tabla 2. Niveles de endemicidad del VHB en Europa

Tabla 3. Características de las vacunas comercializadas en España

Tabla 4. Distribución etaria de la muestra

Tabla 5. Distribución etaria de la muestra (2)

Tabla 6. Distribución de la muestra según la categoría profesional

Tabla 7. Distribución del género según la categoría profesional

Tabla 8. Distribución categorizada del IMC

Tabla 9. Edad media según el IMC

Tabla 10. Distribución del género según el IMC

Tabla 11. Distribución del colesterol sérico

Tabla 12. Colesterol medio según el grupo de edad

Tabla 13. Colesterol medio según el género

Tabla 14. Colesterol medio según el IMC

Tabla 15. Distribución de la GOT

Tabla 16. Distribución de la GPT

Tabla 17. Distribución de la GGT

Tabla 18. Proporción de fumadores en la muestra

Tabla 19. Categoría de fumadores

Tabla 20. Edad media según sean o no fumadores

Tabla 21. Distribución del género según sean o no fumadores

Tabla 22. Proporción de consumo de fármacos

Tabla 23. Clasificación de los fármacos consumidos

Tabla 24. Consumo de alcohol

Tabla 25. GOT, GPT y GGT medias según el consumo de alcohol

Tabla 26. Porcentaje del VHC

Tabla 27. Marca registrada de la vacuna del VHB

Tabla 28. Porcentaje de seroconversión

Tabla 29. Porcentaje de seroprotección

Tabla 30. Porcentaje de seroprotección (2)

Tabla 31. Respuesta a la dosis de refuerzo

Tabla 32. Segundo control de antiHBs

- 
- Tabla 33. Tercer control de antiHBs
- Tabla 34. Cuarto control de antiHBs
- Tabla 35. Descripción de la cohorte de trabajadores sanitarios vacunados frente al virus de la hepatitis B en la Sección de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia
- Tabla 36. Seroconversión según la edad
- Tabla 37. Edad media según la seroconversión
- Tabla 38. Seroconversión según el género
- Tabla 39. Seroconversión según la categoría profesional
- Tabla 40. Seroconversión según el IMC
- Tabla 41. IMC medio según la seroconversión
- Tabla 42. Seroconversión según el colesterol en sangre
- Tabla 43. Colesterol medio según la seroconversión
- Tabla 44. Seroconversión según el nivel de GOT
- Tabla 45. Seroconversión según el nivel de GPT
- Tabla 46. Seroconversión según el nivel de GGT
- Tabla 47. Transaminasas medias según la seroconversión
- Tabla 48. Seroconversión según sean o no fumadores
- Tabla 49. Número de cigarrillos consumidos al día según la seroconversión
- Tabla 50. Seroconversión según consuman o no medicamentos
- Tabla 51. Seroconversión según consuman o no alcohol
- Tabla 52. Seroconversión según el VHC
- Tabla 53. Seroconversión según la marca de vacuna
- Tabla 54. Distribución de la respuesta a la vacuna de la Hepatitis B según diferentes factores pronósticos - Análisis Bivariante
- Tabla 55. Seroprotección según diferentes factores pronósticos - Análisis bivariante de las variables categóricas
- Tabla 56. Seroprotección según diferentes factores pronósticos - Análisis bivariante de las variables cuantitativas
- Tabla 57. Variables predictoras de una respuesta no protectora (antiHBs < 10 mUI/ml) a la vacuna de la Hepatitis B - Modelo final de regresión logística
- Tabla 58. Variables predictoras de una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) a la vacuna de la Hepatitis B - Modelo final de regresión logística
- Tabla 59. Variables asociadas a una pérdida de niveles adecuados a los 3 años

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Mortalidad inducida por el VHB
- Figura 2. Distribución de la prevalencia mundial de la hepatitis B
- Figura 3. Prevalencia del AgHBs en Europa
- Figura 4. Esquema de la organización del genoma del VHB
- Figura 5. Esquema de los componentes genéticos y antígenos del VHB
- Figura 6. Marcadores del VHB durante la infección aguda con recuperación
- Figura 7. Evolución clínica de la hepatitis B en adultos
- Figura 8. Histograma de distribución etaria de la muestra
- Figura 9. Distribución del sexo de los trabajadores de la muestra
- Figura 10. Distribución de la plantilla en personal sanitario y no sanitario
- Figura 11. Histograma de frecuencias del IMC
- Figura 12. Histograma de frecuencias del colesterol
- Figura 13. Número de cigarrillos fumados/día
- Figura 14. Registro de la variable “consumo de medicamentos”
- Figura 15. Consumo de alcohol
- Figura 16. Distribución del VHC
- Figura 17. Diagrama de flujo de la evolución de la muestra vacunada

## AGRADECIMIENTOS

La realización de esta Tesis Doctoral ha sido posible gracias a la colaboración de un gran número de personas a quienes quiero mostrar mi sincero agradecimiento:

Al Dr. Brígido Pérez Bermúdez y al Dr. Salvador Ruiz de la Fuente Tirado, directores de esta tesis doctoral, por su paciencia y ayuda incondicional. Quiero expresarles mi agradecimiento por la confianza depositada y por su estímulo a lo largo de estos años, sin el cual estoy segura esta tesis no se hubiera llevado a cabo.

Al Dr. José M<sup>a</sup> Tenías Burillo, principal promotor de este trabajo de investigación por su inestimable revisión crítica, asesoría estadística y científica e interés por esta tesis doctoral.

A los trabajadores sanitarios que han hecho posible esta tesis y que dan sentido a nuestro trabajo y esfuerzos diarios, especialmente a los de la Sección de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

A mis padres y a mi hermana, por la ilusión, el ánimo y el inestimable apoyo que me han dado en todo momento.

A mi marido, por su ayuda y por darme el estímulo que necesitaba para finalizarla.

Finalmente, a Miguel y a Lucía, que dan sentido a todo lo que hago.

# I. INTRODUCCIÓN

Las hepatitis víricas son enfermedades infecciosas frecuentes y de distribución mundial, caracterizadas por una lesión necroinflamatoria difusa del hígado. Los virus hepatotropos replican de forma preferente o exclusiva en el hepatocito y producen hepatitis como principal manifestación clínica.

La disponibilidad de métodos diagnósticos para identificar en el suero la presencia de antígenos víricos, anticuerpos generados frente a estos antígenos y del propio genoma vírico permiten el diagnóstico etiológico en los pacientes con hepatitis. También permiten efectuar estudios epidemiológicos que ayudan a determinar el reservorio de la infección, los mecanismos de transmisión de cada uno de los virus, los factores de riesgo para contraer la enfermedad y la extensión y características de la infección en cada comunidad. El conocimiento preciso de estas características epidemiológicas, propias de cada tipo de hepatitis, es imprescindible para la adopción de las medidas preventivas más eficaces.

## **I. 1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B**

A finales de la década de los cincuenta, Baruch Blumberg emprendió una investigación con el objetivo de descubrir nuevos polimorfismos en las proteínas de la sangre. Con ese fin, comenzó a obtener muestras de sangre de poblaciones de todo el mundo. A principios de los años sesenta, Blumberg se encontraba en los institutos NIH (National Institutes of Health, Institutos Nacionales de Salud), donde colaboraba con el bioquímico Anthony Allison en un proyecto para detectar nuevas proteínas sanguíneas con rapidez y facilidad. Los científicos pensaban que los pacientes que recibían varias transfusiones de sangre habían encontrado probablemente proteínas sanguíneas lo suficientemente distintas a las suyas propias como para que sus organismos generaran una reacción inmune o anticuerpos, contra las proteínas extrañas o antígenos<sup>1</sup>.

En 1963, tras meses de experimentos, Blumberg y el hematólogo Harvey Alter, descubrieron que el suero de un paciente hemofílico de Nueva York reaccionaba con el suero de una persona que vivía en el extremo opuesto del

mundo: un aborigen australiano. Los investigadores denominaron a la misteriosa proteína el antígeno australiano (Aa), en referencia a la patria del aborigen cuya sangre condujo a su descubrimiento. Plantearon la hipótesis de que un antígeno desconocido de la sangre del aborigen australiano reaccionaba con los anticuerpos de la sangre de ciertos pacientes hemofílicos y con leucemia.

A finales de 1970, las pruebas acumuladas llevaron a todos los que trabajaban en ese campo a la misma conclusión: El Aa formaba parte del virus que causaba la hepatitis B. Posteriormente, la nomenclatura del Aa se cambió por HAA, siglas en inglés de “antígeno asociado a la hepatitis”; actualmente se denomina oficialmente HBsAg, siglas en inglés de “antígeno de superficie de la hepatitis B”.

La comunidad médica reconoció que si se pudiera analizar mediante una prueba adecuada la sangre contaminada con HBsAg, se podría reducir drásticamente la incidencia de la hepatitis postransfusional. En 1972, se promulgaron leyes en Estados Unidos por las que se obligaba a realizar análisis del virus de la hepatitis B (VHB) en la sangre procedente de donaciones<sup>2</sup>.

En Junio de 1983, los Centers for Disease Control (CDC), recibieron la notificación de un médico de Memphis (Tennessee) sobre un alto porcentaje de pacientes hemodializados que no seroconvirtieron tras la vacunación. A partir de ese momento se empezaron a recibir muchas más notificaciones sobre tasas de seroconversión inesperadamente bajas. Algunas de estas notificaciones fueron publicadas durante 1984<sup>3,4</sup>.

## I. 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL VHB

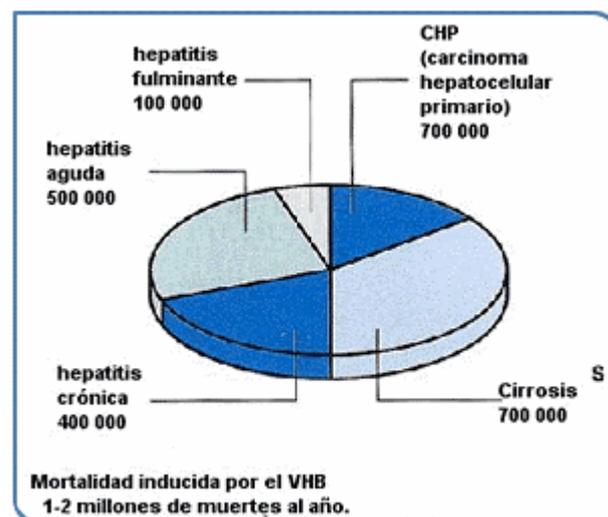
### I. 2. 1. Distribución mundial de la infección por el VHB

La infección por el VHB representa un importante problema de salud pública a nivel mundial. El VHB es uno de los virus más importantes en términos de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.

En 1995 la Organización Mundial de la Salud (OMS) calculaba que el virus infectaba a más de 2000 millones de personas en el mundo y que existían más de 350 millones de portadores crónicos, lo que correspondía al 5% de la población mundial. El número de portadores aumenta un 2–3% cada año. Estos portadores son el reservorio que permite el mantenimiento endémico de la infección, a partir del cual, la hepatitis B se puede diseminar a otros individuos susceptibles, fundamentalmente en el sudeste asiático y en África, donde no menos del 10% de la población es portadora crónica del VHB<sup>5</sup>.

La magnitud del problema de la infección por el VHB se pone de manifiesto ante la cifra mundial anual de fallecimientos relacionados con la infección por este virus, admitiéndose 500.000 muertes por hepatitis aguda, 100.000 por hepatitis fulminante, 400.000 por hepatitis crónica, 700.000 por cirrosis y 300.000 por hepatocarcinoma<sup>6</sup>.

**Figura 1. Mortalidad inducida por el VHB**



El VHB es responsable de 1 a 2 millones de muertes al año. La mayoría de la mortalidad asociada se debe a cirrosis y carcinoma hepatocelular primario (Figura 1). Los datos epidemiológicos indican que existe una asociación causal específica y consistente entre la infección por el VHB y el carcinoma hepatocelular. Este trastorno es la forma más común de cáncer de hígado primario y uno de los diez tipos de cáncer más comunes en el mundo. Hasta un 80% de los casos de carcinoma hepático primario a nivel mundial se atribuyen al VHB. Entre los carcinógenos humanos conocidos, este agente es el segundo en importancia después del tabaco.

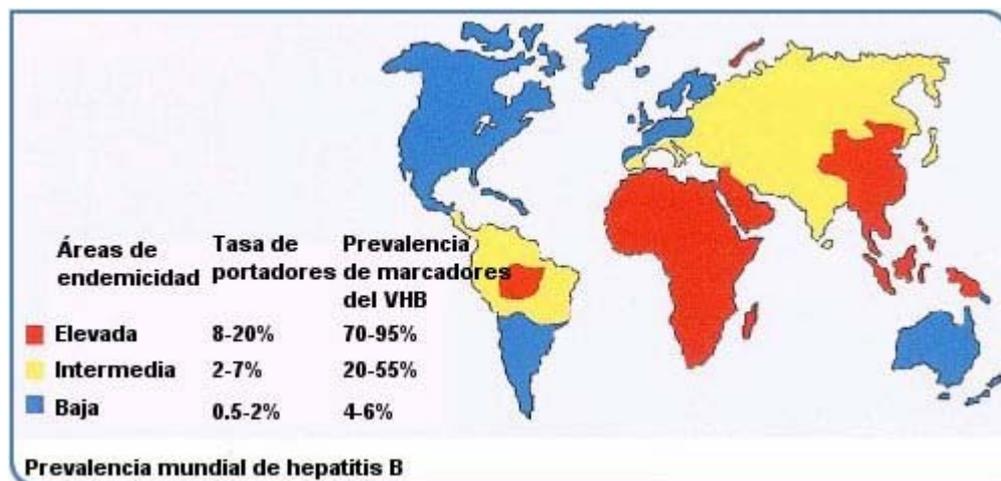
A pesar de que existe una vacuna eficaz y segura desde 1982, su incidencia anual ha aumentado hasta un 37% en la década entre 1979 y 1989. Se trata, pues, de la única enfermedad prevenible a través de una vacuna cuya incidencia ha aumentado después de que su vacuna estuviera disponible<sup>7</sup>.

Aunque la difusión de la infección por el VHB es mundial, existen considerables diferencias entre distintas regiones geográficas, expresión de las condiciones socioeconómicas en que se desenvuelven las poblaciones de estas zonas y de los mecanismos de transmisión más prevalentes en cada una de ellas<sup>8</sup>. Se han establecido tres niveles de endemidad de acuerdo con la prevalencia de marcadores en la población general, el AgHBs (antígeno de superficie del VHB) y el antiHBs (anticuerpo de superficie del VHB). En la tabla adaptada de Zuckerman, se muestran las principales áreas geográficas mundiales según este criterio<sup>9</sup>.

Tabla 1. Distribución de la prevalencia del VHB según áreas geográficas

PREVALENCIA BAJA	PREVALENCIA MEDIA	PREVALENCIA ALTA
Norteamérica, Europa Occidental, Australia	Japón, Europa Oriental, Asia Sudoccidental Mediterráneo,	Asia Sudoriental, China, África Tropical
AgHBs 0,2 – 0,9%	AgHBs 2 – 7%	AgHBs 8 – 20%
antiHBs 4 – 6%	antiHBs 20 – 55%	antiHBs 70 – 95%

Figura 2. Distribución de la prevalencia mundial de la hepatitis B



La detección de marcadores serológicos muestra que la prevalencia del VHB varía enormemente entre las áreas geográficas (Figura 2) y subgrupos de población. Pueden distinguirse 3 patrones principales de endemicidad:

- **Endemicidad elevada.** La hepatitis B es altamente endémica en regiones en desarrollo con densidades de población elevadas como el Sureste Asiático, zonas de China, África Subsahariana y la cuenca del Amazonas. En estas áreas, el 70-95% de la población muestra evidencia serológica de infección por el VHB actual o previa. La mayoría de las infecciones ocurren durante la lactancia o la infancia; por lo tanto, las

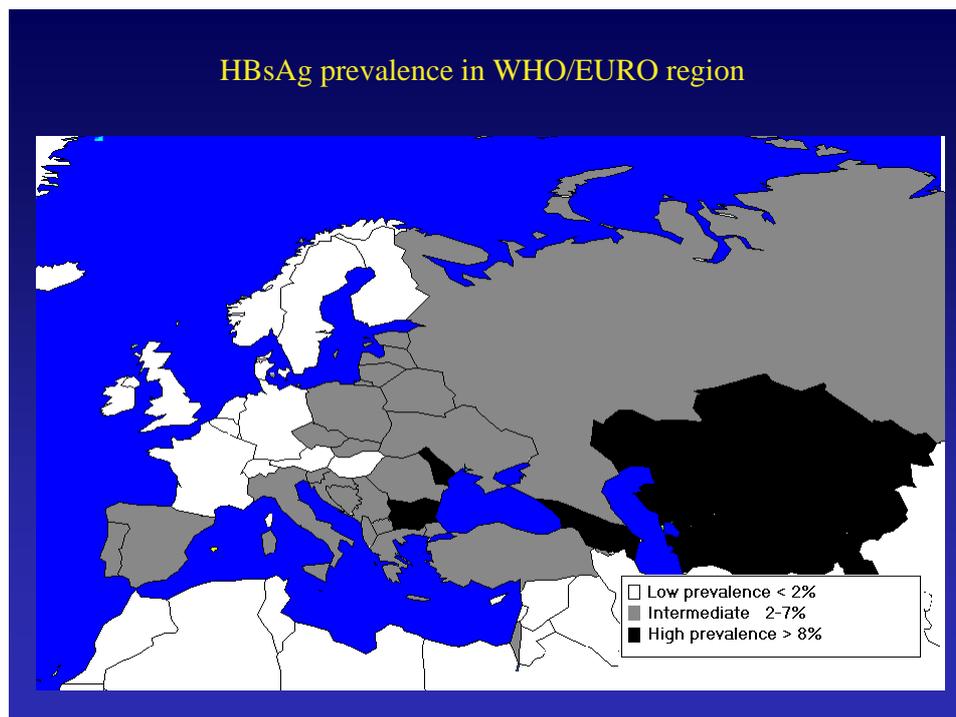
tasas de portadores son también elevadas, alrededor de un 8-20% de la población.

- **Endemicidad intermedia.** En áreas del sur y oriente de Europa, Medio Oriente, Japón, Norte de África, Centro y Latinoamérica, entre el 20 y el 55% de la población tiene marcadores de infección por el VHB, y el 2-7% son portadores crónicos. Existe una proporción elevada de infección en los niños, pero también la infección en adultos es bastante común.
- **Endemicidad baja.** La endemicidad del VHB es baja en el norte de América, norte y occidente de Europa y Australia. En estas regiones, el VHB infecta al 4-6% de la población. La enfermedad afecta más comúnmente a adolescentes y adultos jóvenes; el 0,5-2% de la población son portadores crónicos.

A nivel europeo, los datos epidemiológicos muestran una gran variabilidad según las diferentes regiones que se consideren<sup>10</sup>.

**Tabla 2. Niveles de endemicidad del VHB en Europa**

REGIÓN	ENDEMICIDAD	% PORTADORES	INCIDENCIA x 10 <sup>5</sup>
Norte de Europa	Baja	<0,1	8
Europa Occidental	Baja	0,1-0,5	35
Sur de Europa	Intermedia	1-5	37
Europa Oriental	Intermedia	2-7	131

**Figura 3. Prevalencia del AgHBs en Europa**

### 1. 2. 2. Distribución de la infección por el VHB en España

La hepatitis B está presente en España con un patrón de endemidad media-baja, propia de los países europeos del área mediterránea, siendo la prevalencia de portadores del VHB alrededor del 1%, aunque lógicamente esta cifra se incrementa en determinados grupos de riesgo. Existen algunos estudios que indican la probable existencia de importantes diferencias geográficas dentro de nuestro país, así como un cambio en la epidemiología de la enfermedad en los últimos años, en la que indudablemente juega un papel importante el empleo cada vez más generalizado de la vacuna<sup>6</sup>.

El conocimiento exacto de la incidencia de la enfermedad en nuestro país plantea dificultades, dado que la hepatitis es una Enfermedad de Declaración Obligatoria nacional (EDO 070.3) solamente desde el año 1982, y no se diferencia el tipo de virus<sup>6,11</sup>.

Cualquiera que sea la etiología (virus de la hepatitis A, B, C, etc.) forma parte de una enfermedad que a efectos de la Vigilancia Epidemiológica no puede estratificarse en su incidencia para cada virus etiológico, pues son declaradas globalmente. Sólo algunas Comunidades Autónomas (CCAA) la tienen segregada por etiologías, pero para el conjunto de España no se conoce oficialmente ni la cifra de casos anuales de hepatitis aguda por el VHB, ni sus tasas. Actualmente se engloba la hepatitis B en la propuesta de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, como enfermedad con Declaración Numérica Semanal y con Informe Anual Descriptivo, separadamente de la “hepatitis A” y englobando el resto de etiologías en “otras hepatitis virales”.

En España se calcula que existen 800.00 portadores, de los que el 5-10% se harán portadores crónicos del virus. La mayor incidencia de casos se registra en el grupo de edad entre los 15 y 24 años y la infección, en términos generales, es más frecuente en el hábitat urbano que en el rural y en personas con un menor nivel socioeconómico y cultural. La incidencia es mucho mayor en los varones que en las mujeres, siendo la razón de masculinidad de 2,8. La incidencia estimada de casos nuevos de infección por el VHB oscila entre 100-150 casos por 100.000 habitantes/año (60.000 casos/año) con una incidencia de hepatitis aguda B sintomática entre 20-30 casos por 100.000 habitantes/año (12.000 casos/año). Se considera que del total de casos anuales, un 5-10% desarrollan formas crónicas de enfermedad (4.500 casos/año), 1200 presentarán cirrosis hepática y 240 hepatocarcinoma<sup>6,12</sup>.

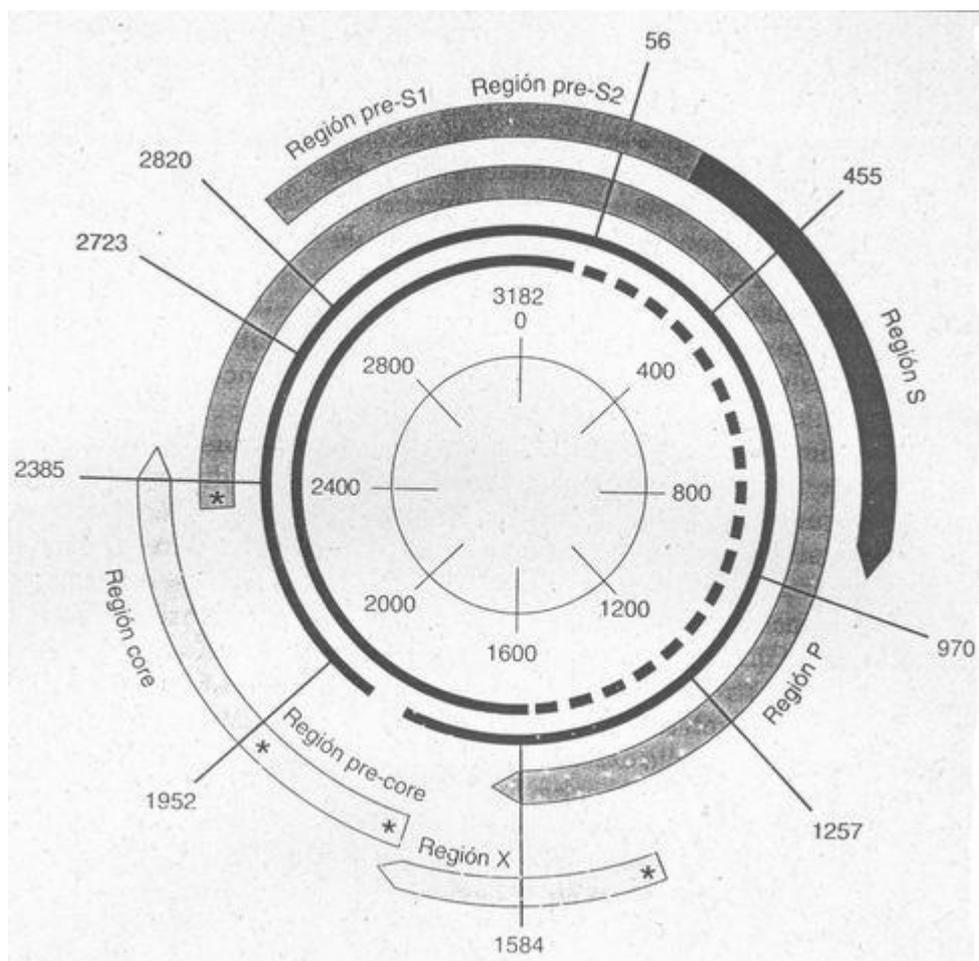
### I. 3. ANATOMÍA MOLECULAR Y BIOLOGÍA DEL VHB

El VHB es un virus de estructura compleja perteneciente al grupo *Hepadnaviridae*. La familia *Hepadnaviridae* queda subdividida en los géneros Ortho y Avihepadnavirus; el VHB y los virus similares aislados en ardillas (tipo B) y marmotas integran el primero de ellos<sup>13</sup>. Es un virus DNA (ácido desoxirribonucleico) de doble hélice parcial. Al microscopio electrónico, en el suero de pacientes infectados, es posible observar la existencia de tres tipos de partículas relacionadas con el VHB. Las de mayor tamaño tienen forma esférica y 42 nanómetros (nm) de diámetro y se corresponden con el virión infeccioso o partículas de Dane. Estas partículas están constituidas por una cubierta externa de 7 nm de espesor, compuesta por proteínas, lípidos e hidratos de carbono, y un núcleo central, core o nucleocápside, de 27 nm. La cubierta externa contiene el antígeno de superficie del VHB (AgHBs), cuya estructura y composición antigénica son idénticas a las de los otros dos tipos de partículas esféricas y tubulares de 22 nm de diámetro y que representan las cubiertas vacías o proteínas en exceso que se hallan en elevadas concentraciones en la sangre circulante. El núcleo central o nucleocápside de la partícula de Dane contiene el denominado antígeno del core del VHB (AgHBc), y otro antígeno muy relacionado con él, el antígeno “e” (AgHBe)<sup>2</sup>. El AgHBe es un antígeno soluble y su concentración en suero es proporcional a la de las partículas de Dane, que serían las partículas infecciosas. La nucleocápside contiene además el DNA vírico circular, dispuesto en forma de doble cadena y por lo menos dos enzimas con actividad proteincinasa y DNA-polimerasa. El genoma del VHB consta de una doble cadena de DNA, una larga y otra corta. En la cadena larga existen cuatro zonas de transcripción o “zonas de lectura abierta”, parcialmente solapadas, denominadas S, C, P y X.

- La región S se subdivide a su vez en tres regiones: S, pre-S1 y pre-S2, que codifican las proteínas de la cubierta vírica, respectivamente: proteína principal (AgHBs), proteína mayor (pre-S1) y proteína mediana (pre-S2). La proteína pre-S2 sería responsable de la fijación del VHB al hepatocito a través de la albúmina sérica polimerizada que haría de puente de unión.

- El gen C codifica las proteínas de la nucleocápside. La proteína principal del core, la P22, contiene el AgHBc, que no se encuentra en sangre en forma libre. El AgHBe, proteína soluble presente en la sangre, contiene las mismas secuencias de aminoácidos que el AgHBc y una serie de aminoácidos adicionales codificados por la región pre-core del genoma, lo que lo hace inmunológicamente distinto del AgHBc.
- La región P da lugar a una proteína básica, en la que parece residir la actividad DNA-polimerasa vírica, asociada a su vez a una transcriptasa inversa.
- La región X codifica una proteína, el AgHBx, cuya función no es todavía bien conocida<sup>14</sup>.

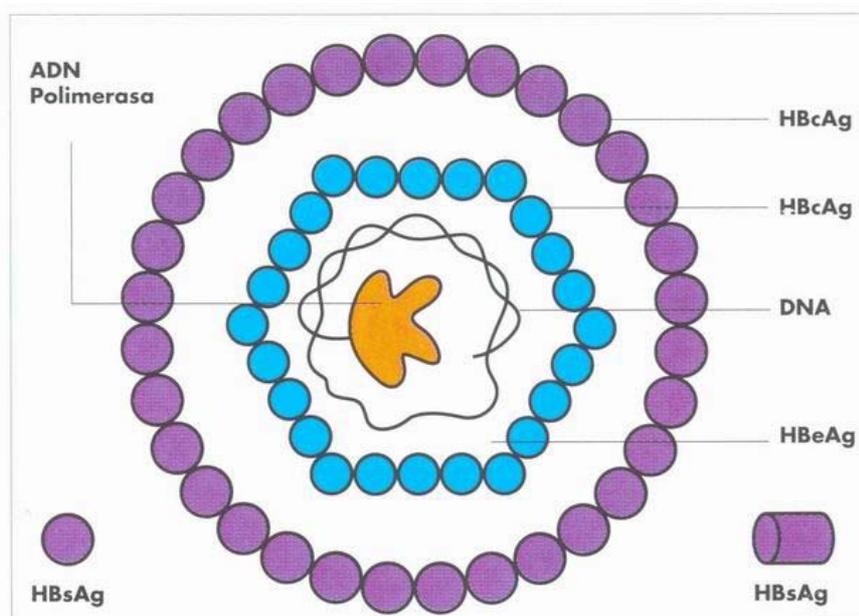
**Figura 4. Esquema de la organización del genoma del VHB**



## I. 4. MARCADORES SEROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR EL VHB (DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO)

Durante la evolución clínica de la infección por el VHB, se detectan diversos antígenos y anticuerpos en el suero del paciente, lo que se denomina “marcadores de infección”. La realización de pruebas serológicas para detectar su presencia tiene una gran importancia para determinar la fase de la infección y para evaluar la capacidad infectiva del paciente.

**Figura 5. Esquema de los componentes genéticos y antígenos del VHB**



El antígeno de superficie (AgHBs) indica infección por el VHB. Se detecta transitoriamente en la hepatitis aguda en los casos de evolución favorable. Su persistencia durante más de 8 semanas indica evolución a la cronicidad de la infección y si el paciente no consigue “eliminar” este antígeno en seis meses, se considera que presenta infección crónica<sup>15</sup>.

Los anticuerpos frente al AgHBs son detectables durante la fase de convalecencia de la infección por el VHB, días o semanas después de la depuración del AgHBs. Su presencia indica recuperación clínica y probable inmunidad frente a la infección por el VHB. Estos anticuerpos aparecen tras la

vacunación y también pueden ser transferidos pasivamente a través de la placenta o tras administración de una gammaglobulina específica, siendo detectables en sangre durante unos meses o unas semanas<sup>16</sup>.

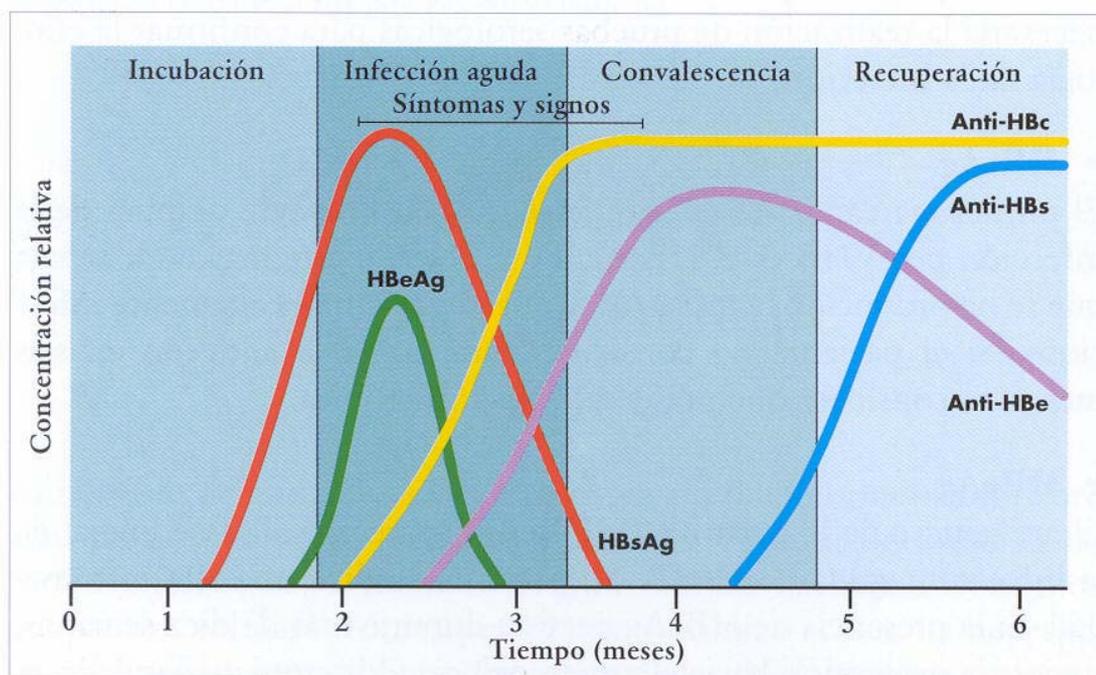
Los anticuerpos frente al antígeno del core del VHB (antiHBc) son los primeros anticuerpos detectables en el suero después de la infección. Inicialmente son anticuerpos de clase IgM y más tarde aparecen los de clase IgG. Los primeros desaparecen semanas después del inicio de la fase aguda mientras que los segundos permanecen detectables durante años, probablemente toda la vida, tanto si la infección se resuelve favorablemente como si evoluciona a la cronicidad.

El antígeno del core del VHB (AgHBc) no es detectable en el suero debido a que la cubierta o revestimiento proteico externo del VHB lo encapsula por completo.

El antígeno e de la hepatitis B (AgHBe) aparece en la fase inicial de la infección aguda por el VHB. Su presencia indica una alta infectividad, con gran número de viriones completos en sangre circulante. Su desaparición es un criterio de buen pronóstico porque indica que la replicación vírica ha cesado. Por el contrario, la persistencia del AgHBe indica una alta probabilidad de evolucionar al estado de portador crónico con riesgo de hepatopatía crónica.

La detección de anticuerpos frente al AgHBe (antiHBe) en el curso de una infección aguda indica generalmente buena evolución y baja infecciosidad del suero. El antiHBe es detectable cuando todavía no ha desaparecido el AgHBs, persistiendo durante varios años después de resuelta la infección<sup>14</sup>.

**Figura 6. Marcadores del VHB durante la infección aguda con recuperación<sup>17</sup>**  
(Adaptado de WHO Viral Hepatitis Prevention Board)



## I. 5. EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR EL VHB

Como consecuencia de la infección aguda por el VHB, aparece una fase virémica con abundante replicación viral, evidencia bioquímica de destrucción hepatocitaria con o sin ictericia y respuesta generalmente rápida de anticuerpos específicos. Tras el aclaramiento de la viremia (cese de la replicación viral y aparición de anticuerpos detectables frente al AgHBe), se sigue un periodo más o menos largo de la persistencia de la antigenemia (presencia de AgHBs en suero) que acaba con el aclaramiento de la misma y la seroconversión para anticuerpos específicos (antiHBs), señal de eliminación de la infección e inmunidad duradera a la reinfección. Alternativamente, la infección puede evolucionar hacia la persistencia, originando una infección crónica que suele durar toda la vida del individuo<sup>13</sup>.

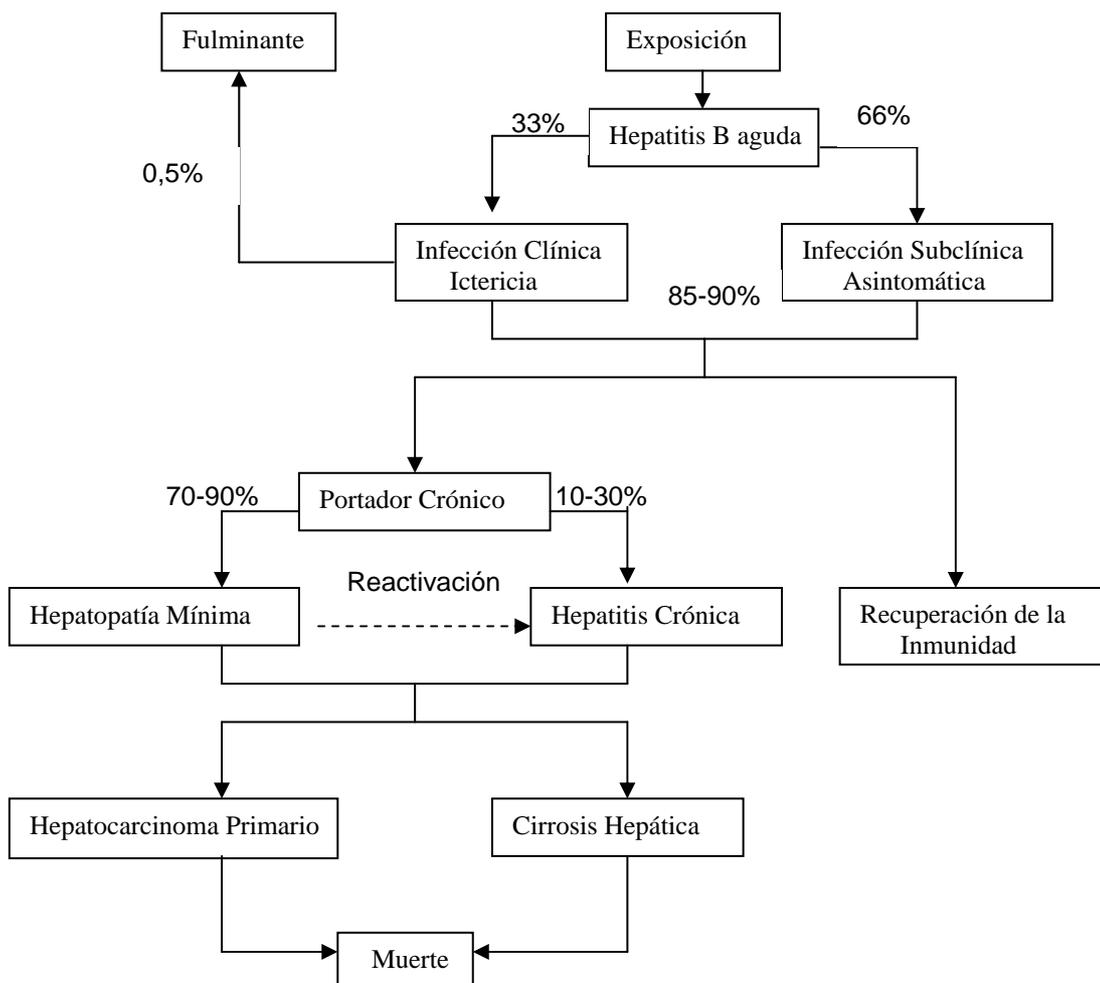
Cuando un individuo susceptible se infecta por el VHB contraerá una hepatitis aguda más o menos sintomática tras un período de incubación de 2 a 6 meses. El 20-25% de éstos presenta una hepatitis aguda por virus B con manifestaciones clínicas típicas, y de ellos, el 1% puede llegar a presentar una hepatitis fulminante. Un 65-70% de los casos desarrolla una infección subclínica transitoria. En general, un 90-95% de estas infecciones evolucionan a la curación total con aparición de antiHBs. Sin embargo un 5-10% de las mismas se convierten en crónicas, pudiendo evolucionar un 10-30% de los pacientes a hepatitis crónica por virus B y cirrosis y un 70-90% al estado de portador sano de AgHBs. En ambas situaciones al final de la historia natural de la infección, puede producirse la aparición de un hepatocarcinoma<sup>6</sup>.

Generalmente, el período de inducción entre la primoinfección por VHB y la manifestación clínica del hepatocarcinoma es muy prolongado, de 30 a 35 años<sup>17</sup>. Dada la asociación entre la infección por VHB y el cáncer hepático, la vacuna contra la hepatitis B puede ser considerada como la primera vacuna anticancerosa<sup>14</sup>.

Clínicamente el período de incubación dura aproximadamente 3 meses (entre 50 y 180 días) al que sigue un período inicial preictérico caracterizado por un síndrome infeccioso general acompañado en la mayoría de ocasiones de anorexia, náuseas, vómitos, astenia, artromialgias y cefaleas y con una duración de 2 semanas por término medio. El período icterico típico de la hepatitis B se define por la presencia de anorexia, ictericia, coluria y acolia, con frecuente hepatomegalia y artralgias; esta fase mejora a partir de la tercera o cuarta semana, dando paso al período postictérico o de convalecencia, en el que desaparecen primero la acolia y la coluria en 3 a 10 días y la ictericia al cabo de 2 semanas, siendo lo más constante la coloración conjuntival<sup>6</sup>. Los síntomas generales desaparecen en el periodo de recuperación, pese a que pueden quedar alteradas las pruebas bioquímicas de función hepática. La recuperación clínica completa puede tardar entre 3 y 4 meses desde la fecha de inicio de la ictericia.

Al parecer, los individuos con una infección aguda anictérica tienen más probabilidad de evolucionar al estado de portador crónico con persistencia del AgHBs que aquellos en los que la forma de comienzo de la enfermedad es icterica y sintomática. Así sucede con frecuencia en los recién nacidos y niños (cuyas infecciones cronifican en más de un 90% de los casos) y en los pacientes hemodializados, en los que la infección es a menudo asintomática. El sexo cumple también algún papel ya que ha podido demostrarse que los varones tienen más dificultad para aclarar el AgHBs que las mujeres<sup>18,19</sup>.

**Figura 7. Evolución clínica de la hepatitis B en adultos (Adaptado de WHO Viral Hepatitis Prevention Board<sup>17</sup>)**



## I. 6. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VHB

Las manifestaciones extrahepáticas son frecuentes en la infección aguda por el VHB. Artralgias, artritis y *rash* cutáneo ocurren en el 25% de los pacientes. Se puede asociar también meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, anemia aplásica, miocarditis, pericarditis, derrames pleurales, pancreatitis aguda y afecciones dermatológicas como urticaria y acrodermatitis papulosa en niños (síndrome de Gianotti-Crosti). La hepatitis aguda y la hepatitis crónica por el VHB se pueden acompañar de patología por depósito de inmunocomplejos como poliarteritis nodosa, glomerulonefritis y crioglobulinemia mixta esencial. Las más importantes se exponen a continuación:

- Poliarteritis nodosa (PAN). Constituye una de las manifestaciones extrahepáticas más graves asociadas a la infección por el VHB y es una vasculitis necrotizante sistémica. El 30-70% de los pacientes con PAN están infectados por el VHB. La enfermedad se presenta con hipertensión arterial, eosinofilia, dolor abdominal, fiebre, *rash*, poliartritis y cuando progresa produce enfermedad renal y afectación del sistema nervioso central y periférico. Muchos pacientes tienen hallazgos angiográficos que incluyen microaneurismas, estenosis y oclusión de vasos en múltiples órganos. No existe aparente relación entre la gravedad de la vasculitis y la de la enfermedad hepática, que incluso puede ser subclínica.
- Glomerulonefritis (GN). La GN asociada al VHB ocurre más frecuentemente en la infancia en las áreas donde la enfermedad es endémica. La presentación clínica suele ser un síndrome nefrótico y las lesiones renales suelen ser de GN membranosa a membranoproliferativa, demostrándose por inmunohistoquímica depósitos glomerulares de antígenos del VHB. Generalmente la GN remite a los dos años del comienzo de la enfermedad, sobre todo en la infancia. Sin embargo, los adultos tienen riesgo de desarrollar insuficiencia renal que generalmente es lentamente progresiva.

- Crioglobulinemia mixta esencial (CME). Menos del 10% de los pacientes con CME tienen infección por el VHB, cuyas manifestaciones clínicas son de vasculitis sistémica con púrpura, artralgias, neuropatía, fenómeno de Raynaud y GN. Tanto el tipo II como el tipo III de CME pueden estar asociados a infección por el VHB.

## **I. 7. COINFECCIÓN: INFECCIÓN SIMULTÁNEA POR EL VHB Y EL VHD (VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA)**

La dependencia del VHD respecto al VHB condiciona las características epidemiológicas del primero, siendo el reservorio de ambos el hombre infectado y los mecanismos de transmisión idénticos. La vía percutánea directa por medio de agujas o material contaminado constituye el mecanismo más eficaz de transmisión. La transmisión vertical, si bien infrecuente, se ha documentado. El contagio por vía sexual es responsable de la elevada prevalencia de VHD en compañeras de adictos a drogas por vía parenteral. Tanto la difusión intrafamiliar como en instituciones cerradas a través de contactos inaparentes tiene una importancia despreciable excepto en la población reclusa, donde existe una elevada proporción de drogadictos. En la actualidad el único grupo de riesgo elevado de infección por el VHD lo constituyen los drogadictos portadores del VHB que comparten material de inyección, así como los contactos sexuales de éstos.

Los individuos que son inmunes frente al VHB no pueden ser infectados por el VHD. Por tanto, la principal y única medida eficaz para evitar la infección por el VHD es la prevención de la infección por el VHB, de forma ideal, mediante vacuna.

## **I. 8. TRATAMIENTO DE LAS HEPATITIS POR EL VHB**

### **I. 8. 1. Tratamiento de la Hepatitis B Aguda**

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento etiológico aplicable en las hepatitis víricas durante la fase aguda. Las medidas terapéuticas en estos casos acostumbran a ser sintomáticas y raramente incluyen la hospitalización, planteándose ésta en aquellos casos en que se sospeche una evolución desfavorable. No debe aplicarse el aislamiento del paciente.

El reposo estricto tampoco debe plantearse como una medida fundamental, recomendándose solo durante el período de mayor astenia; pero será el paciente quién en función de la clínica y su estado subjetivo decidirá sobre este aspecto. En cuando a un plan nutricional, solamente será necesario recomendar en las primeras fases del proceso fraccionar la ingesta, suprimir las grasas y aumentar los hidratos de carbono. Se aconseja la abstinencia temporal de bebidas alcohólicas así como la sexual. Es preciso utilizar con precaución los agentes farmacológicos ya que su acción puede verse modificada a consecuencia de la anormal metabolización hepática.

### **I. 8. 2. Tratamiento de la Hepatitis B Crónica**

El objetivo principal del tratamiento de la infección crónica por el VHB es la supresión de la replicación del virus antes de que se produzcan daños hepáticos irreversibles (cirrosis o carcinoma hepatocelular).

Se considera respuesta completa, es decir curación de la infección, cuando existe negativización del DNA de VHB y del AgHBe junto con la normalización de las transaminasas seis meses después de finalizado el tratamiento.

Los fármacos disponibles para el tratamiento son el alfa interferón y la lamivudina. El interferón (IFN) es un inmunomodulador que se administra por vía subcutánea (SC) y la dosis recomendada es de 5 MU (millones de unidades) diarias ó 10 MU tres veces a la semana durante 4 ó 6 meses<sup>20</sup>. Se recomienda realizar una vez iniciado el tratamiento un hemograma completo al final de la primera y segunda semana así como al mes, ya que la aparición de efectos adversos como trombocitopenia menor de 30.000 y/o granulocitopenia menor de 500, nos obligaría a discontinuarlo o a disminuir la dosis a la mitad hasta que sus valores vuelvan a la normalidad.

El tratamiento con IFN es caro y con múltiples efectos secundarios durante un tratamiento prolongado. La decisión de tratar a un paciente con hepatitis crónica por el VHB se debe realizar atendiendo a las posibilidades de éxito, así como a los riesgos e inconvenientes de la medicación. La respuesta está definida por la negativización del DNA del VHB seguida de la negativización del AgHBe obtenidas en un plazo de 6-12 meses desde el comienzo y la normalización de la función hepática y el desarrollo de antiHBe en los siguientes meses. Este proceso cursa con un incremento transitorio de transaminasas, especialmente si aparece una seroconversión a antiHBe que se asocia con una exacerbación subclínica y transitoria de la hepatitis. Se produce seroconversión en un 30% de los tratados frente a un 10% de los controles. El seguimiento a largo plazo confirma que los pacientes respondedores tienen una mayor probabilidad de supervivencia y un riesgo más bajo de descompensación y de carcinoma hepatocelular<sup>21,22</sup>.

La lamivudina (antiviral análogo de nucleósidos), se emplea a dosis de 3 mg/Kg/día vía oral, hasta un máximo de 100 mg/día. La duración del tratamiento es de 12 meses, pero se encuentra en investigación su uso más prolongado mientras se observe eficacia. Tras cuatro semanas de tratamiento se observa la desaparición del DNA-VHB sérico en casi la totalidad de los tratados. Al 4º mes lo habitual es la normalidad funcional. Los resultados de los tratamientos prolongados superiores a los 12 meses sugieren que la tasa de seroconversión al 2º y 3º año es mayor de lo esperado en la evolución espontánea. Tras tratamientos prolongados (más de 9 meses) aparecen

mutantes de la DNA-polimerasa resistentes a la lamivudina en el 15-25% de los pacientes tratados. Por tanto, la duración teórica del tratamiento es la necesaria hasta lograr el AgHBe negativo estable. En caso de aparición de mutaciones resistentes al tratamiento, se suspende si el nivel de DNA-VHB semeja a las existentes antes del tratamiento pero puede mantenerse mientras la comparación sea favorable. La lamivudina tiene un perfil de seguridad muy alto. El tratamiento con lamivudina es eficaz también en los pacientes “no respondedores” al tratamiento con IFN. La combinación de IFN y lamivudina no parece alcanzar mejores resultados<sup>23-25</sup>.

Se están investigando nuevos fármacos con resultados alentadores como el adefovir que es un análogo de nucleótidos.

## **I. 9. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VHB**

La hepatitis B es una infección de distribución universal con importantes diferencias en su incidencia y mecanismos de transmisión en función de las condiciones socioeconómicas, sanitarias y culturales de las diferentes regiones geográficas.

La transmisión del VHB se realiza a partir de individuos con infección aguda o crónica, sintomáticos o asintomáticos, que actúan como reservorio y fuente de infección para las personas susceptibles<sup>14</sup>.

La transmisión puede realizarse por cuatro mecanismos principalmente:

- a) transmisión de la madre al hijo en el momento del nacimiento (perinatal o vertical)
- b) transmisión a través de la exposición parenteral a sangre, hemoderivados u otros fluidos orgánicos u órganos infectados
- c) transmisión por vía sexual
- d) transmisión por contacto de persona a persona (horizontal)<sup>26</sup>

a) La transmisión vertical o perinatal de la madre infectada al hijo representa, a nivel mundial, la principal vía de transmisión del VHB, ya que es la forma más habitual de difusión en las áreas hiperendémicas como el sudeste asiático. La infección del recién nacido, en razón de la inmadurez de su sistema inmunitario evoluciona a la cronicidad en casi el 90% de los casos<sup>27</sup>.

Si la madre es AgHBe positiva, los niños resultarán infectados hasta en un 95% de los casos<sup>28</sup>. Cuando la madre es AgHBe negativa y antiHBe positiva, el riesgo de infección es más bajo, alrededor de un 20%.

La mayoría de las infecciones del recién nacido suceden connatalmente como resultado de microtransfusiones maternofetales o la ingestión y/o inoculación de secreciones maternas en el canal del parto. La transmisión prenatal, en el útero, se estima que puede ocurrir en menos de un 10% de los casos<sup>6,29</sup>. El riesgo es el mismo en el parto por cesárea y no parece aumentar con la lactancia materna<sup>30</sup>.

b) La transmisión parenteral implica la perforación de la piel mediante un objeto infectado por el VHB. La fuente más común de infección es la sangre y sus derivados infectados por el VHB, que pueden transmitirse a través de pinchazos accidentales con agujas, administración de drogas por vía parenteral, salpicaduras en mucosas, tatuajes y la perforación del pabellón auricular. La transmisión de la hepatitis B por vía parenteral tiene lugar en todas las áreas donde es endémica, aunque es relativamente más importante en las zonas de baja endemia<sup>31</sup>.

Actualmente, algunos mecanismos parenterales, como la transfusión de sangre o derivados contaminados o mediante instrumental sanitario son muy poco frecuentes<sup>26</sup>. También ha disminuido el riesgo para los pacientes en programa de hemodiálisis periódica<sup>32</sup> y para el personal sanitario<sup>33</sup>, gracias a la adopción progresiva de las denominadas Precauciones Estándares<sup>34</sup> y al desarrollo de programas de vacunación<sup>35</sup>. En los usuarios a drogas por vía parenteral (UDVP) las perspectivas son bastante menos halagüeñas. En los países desarrollados, la drogadicción es uno de los mecanismos más frecuentes de infección<sup>36</sup>. Aproximadamente el 75% de los UDVP presentan evidencia de infección actual o pasada por el VHB<sup>37</sup>.

c) Transmisión por vía sexual:

El VHB se ha encontrado en semen y en secreciones vaginales, aunque a concentraciones entre 100 y 1000 veces inferiores a las del suero<sup>38</sup>. Actualmente, se considera que en los países desarrollados con baja endemidad, la infección se produce sobre todo en la juventud y edad adulta joven, principalmente a través de las relaciones sexuales y el uso de drogas por vía parenteral<sup>39</sup>.

Los varones homosexuales, las personas heterosexuales promiscuas y los pacientes diagnosticados de enfermedades de transmisión sexual (ETS) tienen un mayor riesgo de contraer una hepatitis B.

d) La transmisión horizontal consiste en la diseminación de la infección de una persona a otra. Este modo de transmisión, que es más importante en áreas de endemia intermedia tales como Oriente Medio y África, es probable que implique la transferencia de cantidades pequeñas de saliva o sangre infectadas a heridas cutáneas entre hermanos, parientes o amigos<sup>31</sup>.

Según datos de los CDC, en 1993, los factores de riesgo recogidos en pacientes con infección aguda por el VHB se distribuyeron de la siguiente forma: el 20% de los casos en pacientes UDVP, el 12% de los casos en homosexuales varones, el 33% en heterosexuales (promiscuos, relación sexual con personas infectadas por el VHB), el 2% a través de contacto doméstico, y en el 33% restante de los casos no se recogía ninguna práctica o factor de riesgo conocido relacionado con la infección por el VHB<sup>40</sup>.

## **I. 10. INMUNIZACIÓN ACTIVA FRENTE AL VHB**

En 1982 apareció la primera vacuna en el mercado de los Estados Unidos. Se hicieron ensayos previos en 6000 sujetos<sup>41</sup>.

La disponibilidad, hoy día, de vacunas frente al VHB es uno de los mejores agentes inmunógenos y hace posible pensar en la posibilidad de erradicar la enfermedad.

Existen varios tipos de vacunas, las derivadas del plasma, las recombinantes y las polipeptídicas.

### **I. 10. 1. Vacunas de primera generación o plasmáticas**

Debido a la dificultad en el aislamiento del VHB en los cultivos celulares, las primeras vacunas contra la hepatitis B se consiguieron mediante la inactivación del VHB obtenido a partir de plasma de portadores del AgHBs, con escaso o nulo contenido en viriones completos y, por lo tanto, sin riesgo de infecciosidad, por lo que se conoce con el nombre de "vacunas plasmáticas o de primera generación"<sup>42</sup>.

Blumberg e Irving Millman, que trabajaban en el Fox Chase Cancer Center (FCCC), intrigados por la idea de que el AgHBs provocaba una respuesta inmunológica que protege a las personas frente a la hepatitis B, propusieron la creación de una vacuna hecha con partículas de AgHBs obtenidas de la sangre de portadores de la hepatitis B. Este era un planteamiento inusual para el desarrollo de una vacuna, pues nunca se habían elaborado vacunas a partir de la sangre humana, utilizando solo partes, o "subunidades" de virus humanos.

En 1971, el Instituto Merck para la Investigación Terapéutica, donde varios científicos, Hilleman et al, trabajaban independientemente en líneas relacionadas, obtuvo una licencia del FCCC y, tras muchos años de investigación y pruebas, desarrollaron una vacuna de subunidades de hepatitis B hechas a partir de AgHBs purificados de la sangre. En 1980, Wolf Szmunes, del Centro de Sangre de Nueva York, y sus colegas de Merck demostraron que la vacuna proporcionaba una protección superior al 90% frente a la hepatitis B y no tenía efectos secundarios adversos. En 1981 la vacuna derivada del suero estuvo disponible para uso general.

Las formas de purificación en la vacuna Merck (Heptavax-B<sup>®</sup>) y Pasteur (Hevac B<sup>®</sup>) diferían en varios aspectos, pero en ambas, la inactivación de posibles agentes víricos contaminantes se realizaba con formol. Estas vacunas contenían 20 µg/ml de AgHBs absorbido en hidróxido de aluminio. A pesar de haber sido vacunados con este producto cientos de miles de personas en todo el mundo con excelentes resultados y sin haber sido descritos efectos adversos importantes, el hecho de obtener el producto del plasma de individuos infectados suscitó la preocupación por el riesgo teórico de transmisión de otros microorganismos, especialmente el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo que produjo un cierto rechazo de este tipo de vacuna en la población<sup>11</sup>.

La vacuna plasmática tenía un alto coste de producción y además existían limitaciones en los programas de vacunación universal para conseguir plasma de portadores<sup>43</sup>, por lo que, a pesar de su excelente seguridad y eficacia protectora, actualmente sólo se emplea en algunos países asiáticos.

## **I. 10. 2. Vacunas de segunda generación o de recombinación genética**

La producción de la vacuna de subunidades del virus de la hepatitis B en grandes cantidades se vio obstaculizada por la necesidad de sangre de portadores de la hepatitis B, al darse cuenta de que dicha sangre podía estar

contaminada con otros virus. Sumándose al interés por este problema, William Rutter y sus colegas de la Universidad de California-San Francisco obtuvieron de Merck en 1977 material que contenía el virus. Propusieron desarrollar una vacuna para la hepatitis B preparando partículas de AgHBs mediante tecnología recombinante. Este nuevo proceso garantizaría la ausencia de contaminación de otras fuentes y permitiría la producción de grandes cantidades de vacuna.

El concepto de producción de una vacuna de esta forma era totalmente nuevo. Tras clonar el virus de la hepatitis B y obtener la secuencia genética del AgHBs, Rutter y sus colegas exploraron una gran variedad de sistemas biológicos distintos en los que producir las partículas utilizando técnicas de recombinación. No tuvieron éxito con las bacterias. Entonces, en 1980 y 1981, Rutter colaboró con Benjamin Hall y sus colegas de la Universidad de Washington, que habían desarrollado un modelo utilizando células de levadura. Rutter y Hall produjeron con éxito partículas puras de AgHBs a partir de células de levadura modificadas genéticamente. Posteriormente, Rutter y sus colaboradores fundaron Chiron Corporation, en parte para desarrollar la vacuna del AgHBs mediante una relación contractual con Merck y también para desarrollar otros tratamientos médicos utilizando técnicas de recombinación. En Merck, Hilleman utilizó los AgHBs recombinantes derivados de la levadura, en lugar de antígenos derivados de plasma sanguíneo, para elaborar una versión mejorada de la vacuna contra la hepatitis B. Esta vacuna recombinante fue la primera de su tipo para su uso en humanos, y su uso generalizado fue autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en 1986, tras nueve años de investigación.

Las vacunas de segunda generación o recombinantes se obtienen por técnica de recombinación genética, insertando los segmentos del genoma del VHB que codifican el AgHBs en plásmidos que se encuentran en levaduras como *Saccharomyces cerevisiae*<sup>44-46</sup>. Contienen tiomersal como conservante y también un adyuvante, generalmente aluminio. Las partículas AgHBs de la vacuna recombinante se diferencian de aquellas de la vacuna plasmática en que todas son no-glicosiladas, mientras que en la plasmática un 25% de los antígenos de superficie del VHB están glicosilados<sup>47</sup>.

A las ventajas estrictamente tecnológicas, se suman las de tratarse de un microorganismo (*Saccharomyces cerevisiae*) diariamente ingerido como componente del pan o de la cerveza, es decir, al que está expuesto casi toda la población, lo cual hace muy remota la posibilidad de reacciones de tipo anafiláctico tras la administración de la vacuna<sup>14</sup>.

Estas vacunas se comercializaron en 1986, y al no necesitar el empleo de plasma humano, obvian el eventual rechazo por parte de la población, por lo que en la actualidad son las más utilizadas. La introducción de esta vacuna recombinante que utiliza la ingeniería genética permite su producción y utilización masiva, así como una disminución del coste<sup>43</sup>. La vacuna se tolera bien y tiene efectos adversos similares a los presentados por la vacuna plasmática y además, es tan eficaz como la anterior en la prevención de la infección por el VHB<sup>48</sup>.

Las vacunas disponibles en España son las obtenidas por recombinación genética: Existen comercialmente dos tipos de vacunas y ambas contienen AgHBs obtenido y purificado por tecnología de DNA recombinante en levaduras de *Saccharomyces cerevisiae* en las que se inserta el gen responsable de la síntesis del AgHBs. Contienen como adyuvante hidróxido de aluminio y como conservante tiomersal. Tanto la nueva vacuna Engerix B<sup>®</sup> como la vacuna Hbvaxpro<sup>®</sup> (que sustituye a Recombivax HB<sup>®</sup>) carecen de tiomersal que es un derivado del mercurio como conservante por su potencial toxicidad. Deben conservarse entre +2°C y +8°C, sin congelar, pues en este caso pierden su poder inmunógeno y deben desecharse. La validez de la vacuna es de 3 años bajo estas condiciones de conservación.

Tabla 3. Características de las vacunas comercializadas en España

Nombre Comercial (Laboratorio)	Composición	Presentación (Dosis) Administración	Conservación (Validez)
<b>ENGERIX B® (GSK)</b>	Obtenida por ingeniería genética. Suspensión de 20 µg de antígeno proteico AgHBs absorbido sobre 0,5 mg de Al <sup>+++</sup> como hidróxido de aluminio. Tiomersal 0,05 mg. Cloruro sódico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y agua, c.s.p. 1ml.	Vial monodosis 20 µg (1 ml). Vía IM. A partir de los 15 años de edad.	+2°C/+8°C No congelar. Desechar si se congeló. (3 años)
<b>RECOMBIVAX HB® (AVENTIS PASTEUR MSD)</b>	Suspensión de 10 mcg de AgHBs obtenido por ingeniería genética. Hidróxido de aluminio (0,5 mg), como adyuvante y tiomersal (1:20.000).	Vial monodosis 10 µg (1 ml). Vía IM. A partir de los 20 años de edad.	+2°C/+8°C No congelar. Desechar si se congeló.

### I. 10. 3. Vacunas de péptidos sintéticos

El conocimiento preciso de la secuencia de aminoácidos del principal polipéptido estructural de la cubierta del VHB y de las porciones de molécula que actúan como dominantes antigénicos ha abierto la posibilidad teórica de conseguir sintetizar *in vitro* péptidos con secuencias de aminoácidos idénticos a las secuencias de nucleótidos del gen S<sup>49</sup>.

El AgHBs es el producto proteínico del gen S del genoma del VHB y es el inmunógeno contenido en las vacunas recombinantes disponibles. El dominio genético adyacente al genoma viral, como las regiones pre-S1 y pre-S2 están contracorriente del gen S, y codifican para proteínas relacionadas con

el AgHBs. Estudios en ratones han demostrado que la reactividad inmunitaria a los productos proteínicos de las regiones pre-S del genoma del VHB es controlada por genes de reacción inmunitaria distintos de los que controlan la reacción al AgHBs y que los productos de la región pre-S son más inmunógenos que los productos del gen S.

En teoría, una vacuna contra el VHB que contenga los productos proteínicos de las regiones pre-S del genoma viral, podría ser más inmunógena y reforzar la capacidad de reacción inmunitaria en individuos inmunocompetentes que no reaccionan a las vacunas existentes en la actualidad. Estudios en humanos han comparado las vacunas recombinantes que contienen el producto del gen de la región pre-S2, más la porción S del genoma del VHB, la Genevac B® (pre-S2/S), y las vacunas actuales. Los resultados de estos estudios demuestran que la vacuna pre-S2 más S es inmunógena en adultos inmunocompetentes sanos y que se puede encontrar anticuerpo al antígeno pre-S2 (anti-pre-S2) en los receptores de estas nuevas vacunas. Los títulos de antiHBs después de la vacunación con pre-S2 más S son comparables a los que se obtienen con las vacunas frente al VHB convencionales<sup>45,50</sup>. Este apartado será ampliado en la discusión.

## I. 11. PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA

### I. 11. 1. Dosis recomendada

Se recomienda la administración de 3 dosis de vacuna, con un intervalo de un mes entre las dos primeras dosis, y una tercera dosis a los 5 meses de la segunda (0, 1 y 6 meses ó 0, 30 y 180 días). En determinados colectivos en los que interese obtener rápidamente un nivel protector de anticuerpos, se puede administrar una pauta rápida de 0, 1 y 2 meses con una eventual dosis de refuerzo a los 12 meses. La pauta de 0, 1 y 2 meses, pese a requerir una cuarta dosis posterior, sería preferible a la pauta clásica en hemodializados, situaciones de postexposición, grupos en que pueda ponerse en duda *a priori* su grado de colaboración, como puede ser el caso de los UDVP o reclusos, o

también cuando se precise conseguir una protección rápida, como sería el caso de viajeros internacionales. La dosis a emplear varía según el producto comercial. La pauta habitual de la vacuna Engerix<sup>®</sup> (GSK o GlaxoSmithKline) para los menores de 15 años es de 10 µg y de 20 µg para los adultos<sup>18</sup>. Dosis de 40 µg estarían indicadas en inmunodeprimidos (hemodializados, transplantados, pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA, etc)<sup>51</sup>.

Si se utiliza la otra vacuna recombinante disponible, Recombivax HB<sup>®</sup> (Aventis Pasteur MSD), la dosis es de 10 µg para los mayores de 19 años y 5 µg para recién nacidos y menores de 19 años.

Es preciso insistir en que la pauta habitualmente recomendada (0, 1 y 6 meses), al igual que otras pautas para otras vacunas, es sólo una referencia. Moderadas alteraciones en su cumplimiento influyen poco en el resultado final y son a veces inevitables para integrar a un mayor número de personas en los programas de vacunación. En general, se recomienda proseguir las pautas interrumpidas por cualquier motivo, sin que sea necesario volver a empezar. No obstante, se considera conveniente que el intervalo entre la primera y la segunda dosis de la primovacunación no sea muy prolongado, mientras que por el contrario existe un amplio margen para la administración de la tercera dosis<sup>52</sup>.

Las dos primeras dosis inician la producción de antiHBs y estimulan la inmunidad para una respuesta secundaria al antígeno. La tercera dosis estimula la respuesta secundaria, actuando biológicamente como una dosis de refuerzo. El título de anticuerpos tras la administración de las tres dosis oscila entre 0 miliUnidades Internacionales/mililitro (mUI/ml) y más de 10.000 mUI/ml.

En España, debido a la descentralización sanitaria y a las transferencias a las Comunidades Autónomas (CCAA), existen actualmente diferentes calendarios vacunales para la administración sistemática de vacunas. En la mayoría de las CCAA se vacuna a los niños recién nacidos y/o a los

adolescentes siguiendo la pauta 0-2-6 ó 0-1-6 meses. En recién nacidos de más de 2000 gramos de peso se administra la pauta habitual sin realizar anticuerpos postvacunales. En niños prematuros de madre con AgHBs negativo, la pauta se iniciará cuando alcancen los 2000 gramos de peso. Los recién nacidos de madres con AgHBs positivo se vacunarán en las primeras 12 horas tras su nacimiento, cualquiera que sea su peso, administrándose además inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB: 0,5 ml intramuscular en las primeras 12 horas de vida), en sitios diferentes, completando la vacunación al primer y sexto mes<sup>53</sup>.

La dosis de vacuna recomendada por el fabricante podría ser reducida sin afectar a su efectividad en recién nacidos, niños y adultos. Esto sería de vital importancia, sobre todo, en países en desarrollo, donde la infección por el VHB es endémica, pues se abarataría considerablemente el coste de los programas de vacunación<sup>54</sup>. Se ha vacunado a recién nacidos en el continente africano con 1,5 µg por dosis de vacuna y se ha concluido que en esas condiciones una pauta con dosis reducida resulta coste-efectiva<sup>55</sup>.

### **I. 11. 2. Vía de administración**

La vía de administración de la vacuna recombinante, al igual que de la vacuna plasmática y que otras vacunas adsorbidas en hidróxido de aluminio, es la intramuscular (IM) profunda en deltoides. En los recién nacidos y niños pequeños es preferible emplear la cara anterolateral del muslo<sup>6,56,57</sup>.

La vía subcutánea (SC), a igualdad de dosis, es menos inmunógena, tanto en términos de tasas de seroconversión como en títulos alcanzados; sin embargo, estaría aconsejada en determinadas situaciones, como en pacientes con trastornos de la coagulación en los que debería evitarse la vía IM<sup>58</sup>.

Con la finalidad de reducir los costes de los programas de vacunación, se ha investigado la inmunogenicidad de la vía intradérmica (ID) empleando dosis bajas de vacuna de hasta una séptima parte de la dosis estándar<sup>59</sup>. Sin embargo, la respuesta inmunitaria proporcionada por la vía intradérmica es generalmente peor y los CDC la han desaconsejado como vía sistemática en los programas de inmunización<sup>60</sup>. No obstante, podría aceptarse en adultos jóvenes sanos cuando los costes económicos de dichos programas puedan constituir un obstáculo a la implantación del programa de vacunación. En todo caso, es preciso tener en cuenta que la técnica de la vía intradérmica es difícilmente reproducible, y se ha asociado a frecuentes reacciones locales e hiperpigmentación de la piel en el sitio de la inyección, por lo que, en caso de utilizarse, debe hacerse por personal bien entrenado<sup>61</sup>.

### **I. 11. 3. Conservación de la vacuna**

La vacuna debe ser almacenada a una temperatura entre 2° y 8°C. Aunque se trata de una vacuna relativamente estable, la congelación produce un daño irreversible, por lo que no debe en ninguna circunstancia, emplearse una vacuna que haya sido congelada de forma accidental<sup>14</sup>.

El tiempo de caducidad de la vacuna es de unos 3 años.

## **I. 12. RESULTADOS DE LA VACUNACIÓN**

### **I. 12. 1. Inmunogenicidad**

La medición de anticuerpos de superficie mediante kits comerciales, es el método de elección para cuantificar la protección inducida. Tras la aplicación de la pauta de vacuna estándar se detectan niveles protectores de anticuerpos (antiHBs  $\geq$  10 mUI/ml) en más del 90% de los adultos y en más del 95% de los niños y adolescentes<sup>51</sup>.

Una respuesta inadecuada a la vacunación se define por un nivel de antiHBs < 10 mUI/ml, en concordancia con las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Ausencia de respuesta o respuesta indetectable se define como un nivel de antiHBs inferior a 2 mUI/ml<sup>62</sup>.

Algunos autores estiman que para garantizar una protección eficaz frente al VHB es necesario presentar una titulación de anticuerpos de al menos 100 mUI/ml, pues esa cantidad es la mínima imprescindible que garantiza niveles protectores detectables en suero un año después de terminar la primovacunación<sup>63</sup>.

Hay un efecto dosis-dependiente en la respuesta inmune desarrollada y como norma general se acepta que a mayor dosis de antígeno administrado, mayor nivel de anticuerpos protectores (antiHBs) se desarrolla. Entre los pacientes que reaccionan a la vacuna, las infecciones son raras, y aunque pueden suceder en individuos con títulos bajos o no identificables de antiHBs, estas infecciones son subclínicas y se diagnostican sólo por serología<sup>2,45</sup>. Datos recientes sugieren que aquellas personas que han seroconvertido de forma satisfactoria tras la primovacunación, tendrán una protección específica que persistirá aún cuando descendan con el tiempo los niveles de antiHBs séricos por debajo de 10 mUI/ml<sup>64</sup>.

La eficacia de la vacuna en individuos inmunocompetentes es excelente, tanto en el desarrollo de la producción de anticuerpos como en la prevención de la infección. La protección es probablemente del 100% en las personas que desarrollan una respuesta adecuada de anticuerpos de superficie tras la vacunación.

Por contra, la eficacia de la vacuna en pacientes con inmunosupresión o sometidos a hemodiálisis es baja y muy variable, dependiendo más que de la dosis y del esquema de vacunación, de las especiales circunstancias individuales<sup>63,65</sup>.

Entre un 5 y un 10% de los vacunados aparentemente sanos, no responden a la vacuna sin que hayan podido ser definitivamente aclaradas las razones para ello, aunque la etiología probablemente sea multifactorial<sup>47</sup> y relacionada con la genética de cada individuo. Esto supone un nuevo desafío para la investigación<sup>66</sup>. La falta de respuesta a la vacunación de la hepatitis B es un problema de gran relevancia, sobre todo, para el personal con mayor riesgo profesional como son los trabajadores sanitarios<sup>67</sup>.

Se ha sugerido que un importante porcentaje de “no respondedores” tras repetidas dosis de vacuna era positivo al suero DNA del VHB detectado con PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) lo que sugiere un bajo nivel de infección del mismo<sup>7</sup>.

### **I. 12. 2. Mutantes del virus de la hepatitis B que escapan a la vacuna**

La eficacia vacunal no está comprobada frente a la circunstancia excepcional de una nueva infección causada por “mutantes de escape”, frente a la que hipotéticamente no existe protección específica en los vacunados. Estos mutantes de escape alteran la especificidad del AgHBs y permiten que el virus mutante “escape” de la respuesta inmune de la vacunación. La mayoría de las cepas implicadas hasta ahora en escape a inmunidad han mostrado una sustitución puntual de glicina por arginina en la posición 587 del gen S en el aminoácido 145 del determinante antigénico “a” del AgHBs<sup>68,69</sup>. Esta variación en la estructura del AgHBs confiere al virus una resistencia frente a los anticuerpos neutralizantes (antiHBs) generados como respuesta al AgHBs de la vacuna de la hepatitis B, pero no modifica la capacidad infectiva del virus. La cubierta proteica de los virus mutantes puede ser resistente tanto a los antiHBs inducidos por la vacuna recombinante, como a la inmunoglobulina específica frente al VHB (IGHB), aunque en menor medida<sup>70</sup>.

Esa variante del VHB afecta sobre todo en las siguientes circunstancias:

- Recién nacidos por transmisión vertical en determinados países (Italia, Japón y Singapur) a pesar de haber recibido la vacuna y la inmunoglobulina,
- Infecciones tras trasplante hepático
- Niños africanos<sup>71</sup>

En algunos países mediterráneos existe una elevada proporción de pacientes con hepatitis crónica B en quienes no se detecta AgHBe en el suero a pesar de presentar lesiones hepáticas y replicación vírica activa. La causa de esta infección es un mutante del VHB que, a diferencia del VHB original o salvaje es incapaz de sintetizar el antígeno e y que se denomina mutante *e menos*<sup>72</sup>. Esta peculiar mutación del VHB aparece en el curso natural de la infección por el VHB y tiene gran importancia patogénica por varias razones. En primer lugar es responsable de aproximadamente la mitad de los casos de hepatitis crónica B en los pacientes del área mediterránea, incluyendo el nuestro<sup>73</sup>, además, se ha comprobado que está particularmente asociado al desarrollo de hepatitis fulminante<sup>74</sup>. En los pacientes infectados con la mutante “*e menos*” se puede observar un amplio espectro de actividad histológica, desde una hepatitis crónica leve hasta una cirrosis hepática. Durante la evolución, en estos pacientes se pueden apreciar grandes fluctuaciones en la replicación vírica y en la actividad de la enfermedad, con periodos de hipertransaminemia marcada que alternan con fases de remisión transitoria y que simulan la fase de seroconversión espontánea de pacientes AgHBe positivos. La enfermedad tiene una escasa o nula tendencia a la remisión espontánea y la progresión a cirrosis parece más rápida que en paciente infectados por el virus salvaje<sup>75</sup>. En los pacientes infectados por la mutante *e menos* la respuesta al tratamiento con interferón suele ser escasa, debido a la gran tendencia a la recidiva tras la suspensión de la medicación. En resumen, se trata de una forma de hepatitis crónica B que puede resultar muy activa y progresiva, con una baja tasa de remisión espontánea y con un comportamiento que recuerda al de la hepatitis crónica por virus C.

Se ha encontrado en portadores españoles cepas del VHB que presentan reactividad anómala con distintos anticuerpos monoclonales antiHBs y sustituciones puntuales en las posiciones 143, 144 y 120 del AgHBs<sup>76</sup>. La prevalencia de dichas variantes en la población de portadores estudiada fue del 0,9%, alcanzando un 2,3% entre los UDVP<sup>13</sup>. Por el momento, no se ha podido estimar la prevalencia en la población de las variantes del VHB que escapan a la vacuna, por lo que aún es difícil evaluar hasta qué punto pueden suponer una amenaza real para las actuales estrategias de prevención. Hasta el momento no está claro en que proporción puede estar asociado el fallo a la vacunación en los adultos sanos con los mutantes de escape<sup>77</sup>. Si surgieran con más frecuencia, representarían un problema importante que puede requerir cambios en las vacunas para el VHB y en los procedimientos diagnósticos de prueba<sup>2</sup>.

### I. 12. 3. Duración de la protección

Todavía no está claramente establecida la duración de la protección que confiere la vacuna de la hepatitis B en las personas correctamente inmunizadas que desarrollan anticuerpos, aunque parece que la protección específica persiste aún cuando con el tiempo los antiHBs desciendan por debajo de 10 mUI/ml.

En general, la cinética de los anticuerpos hace que se produzca un fuerte descenso del pico máximo conseguido después de la tercera dosis y luego se produzca una disminución más paulatina<sup>78</sup>. Sin embargo, esta disminución no implica la pérdida de protección siempre que exista una memoria inmunológica subyacente para el AgHBs.

La presencia de memoria inmunológica para el AgHBs se puede demostrar por la respuesta de personas previamente inmunizadas, ante una dosis de recuerdo de la vacuna. Aunque el antiHBs a menudo no es detectable durante un mes o más después de la primera dosis de una serie de vacunación primaria, se observa una rápida elevación secundaria (anamnésica) de la

concentración de anticuerpos en los días siguientes a una dosis de recuerdo, en personas que previamente habían respondido de forma positiva a una serie de vacunación primaria<sup>79</sup>.

La memoria inmunológica y la respuesta amnésica de anticuerpos tras una nueva exposición al virus es un mecanismo que asegura una protección de larga duración frente a la enfermedad<sup>80</sup>.

Esto sugiere que la protección frente a una infección sintomática por el VHB persiste incluso cuando el nivel de anticuerpos es bajo o indetectable. Por lo tanto, la necesidad de administrar dosis de recuerdo después de la primovacuna es actualmente objeto de controversia<sup>81,82</sup>.

#### **I. 12. 4. Efectos adversos derivados de la inmunización**

Los efectos secundarios de la vacuna son escasos, pues ésta tiene un perfil de seguridad excelente<sup>83</sup>.

Las reacciones adversas locales son transitorias y se presentan en menos del 20% de los vacunados en forma de irritación local con eritema, induración y dolor en el punto de inyección. Las reacciones generales se caracterizan por febrícula (menos del 2%), náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, astenia, cuadro pseudogripal con artralgias y mialgias, aunque su incidencia es muy baja y se resuelven espontáneamente<sup>84</sup>.

Se han comunicado algunas reacciones de hipersensibilidad (urticaria, prurito, broncoespasmo, angioedema, asma y vasculitis) probablemente debido al conservante tiomersal<sup>85,86</sup>. Manifestaciones más graves como eritema nudoso, uveitis, glomerulonefritis o síntomas extrahepáticos de la hepatitis B son excepcionales y podrían estar en relación con la formación de inmunocomplejos de antígeno-anticuerpo<sup>87</sup>.

Algunas complicaciones neurológicas como vértigo o parestesias pueden presentarse rara vez. Complicaciones del tipo del síndrome de Guillain-Barré y esclerosis múltiple han sido descritas en postvacunados con preparados derivados de plasma, aunque la asociación no se ha establecido claramente<sup>2</sup>.

Sólo la anafilaxia a alguno de los componentes de la vacuna, las reacciones graves a dosis previas de la vacuna y la presencia de infección con fiebre elevada son contraindicaciones para administrar la vacuna del VHB. No debe administrarse a recién nacidos prematuros de menos de 2.000 gramos y, hasta que alcancen tal peso, debe esperarse, salvo que sean hijos de madres portadoras del AgHBs.

La inmunización no está contraindicada en mujeres embarazadas con alto riesgo de contraer la infección, ya que la vacuna recombinante sintetizada por ingeniería genética contiene partículas de AgHBs no infectivo. Por el contrario, la infección materna por el VHB durante el embarazo y, sobre todo, en el último trimestre, puede producir enfermedad grave de la madre y conlleva un alto riesgo de transmisión vertical al feto o al recién nacido<sup>88,89</sup>.

No existe interacción con ninguna otra vacuna y se puede administrar con cualquiera de ellas, incluso con las de gérmenes vivos. Sólo se recomienda no mezclarlas en la misma jeringa e inocular en sitios del cuerpo diferentes.

## I. 13. CONTROL PREVACUNAL Y POSTVACUNAL DE LOS MARCADORES DEL VHB

La decisión de practicar exámenes prevacunales de detección de marcadores serológicos del VHB depende de su coste relativo y del coste de la vacunación, así como de la prevalencia de individuos susceptibles en cada grupo de población. Teóricamente, la determinación del AgHBs, antiHBc y antiHBs permite identificar de modo preciso a los sujetos infectados (AgHBs positivo y antiHBc positivo) y a los inmunizados por exposición natural (antiHBc positivo y antiHBs positivo) y separarlos de los susceptibles que presentan negativos los tres marcadores serológicos. Estos últimos serían los candidatos a la vacunación. El examen rutinario de los tres marcadores mencionados es, sin embargo, poco útil ya que encarece considerablemente los programas de cribado. Por estas razones, los exámenes prevacunales sistemáticos se basan en la determinación de un único anticuerpo (antiHBc o antiHBs) para evitar la vacunación innecesaria de individuos que ya son inmunes<sup>14</sup>. Algunos autores, recomiendan la determinación de antiHBc en vez de antiHBs, porque los antiHBc pueden ser una indicación más específica de infección pasada por el VHB y se puede además correlacionar con títulos elevados de antiHBs. Además, existen individuos con títulos bajos de antiHBs que pueden seguir siendo susceptibles a la infección por el VHB.

En la actualidad, la reducción en el precio de la vacuna hace que únicamente sea aconsejable la práctica del cribado prevacunal en los grupos de población en los que cabe esperar una prevalencia de infección superior al 20-23% que se encontraría sólo en la mayoría de los grupos de riesgo tradicionales<sup>90</sup>.

En la población hospitalaria de reciente incorporación laboral cuyas tasas de prevalencia oscilan entre el 5-10% es más rentable vacunar directamente sin realizar análisis prevacunales<sup>91</sup>.

En otros grupos y, por supuesto, cuando se adoptan estrategias de vacunación universal, no tiene sentido la determinación prevacunal de marcadores ya que es más eficiente la vacunación directa.

Es preciso señalar que la vacunación inadvertida de personas infectadas no tiene efecto negativo alguno<sup>92</sup>.

En los programas de vacunación universal no se recomienda hacer un control postvacunal sistemático para controlar la titulación de anticuerpos, debido a las elevadas tasas de seroconversión alcanzadas (90-95%).

Posiblemente el control se haría necesario en personas mayores e inmunocomprometidas en los que se ha descrito una peor respuesta inmunitaria<sup>93</sup>. El test postvacunal deberá ser realizado entre 1 y 3 meses después de la última dosis. Este test también sería coste-efectivo en aquellas personas que con frecuencia requieren profilaxis postexposición como los trabajadores sanitarios tras exposiciones percutáneas y/o mucosas<sup>94</sup>.

Los exámenes postvacunales pueden también estar indicados cuando la vacuna se emplea en condiciones de postexposición en recién nacidos cuya madre es portadora del AgHBs. En este caso, debe determinarse el AgHBs entre los 6 y 9 meses de vida, para detectar la posible infección, y el AgHBs y antiHBs a los 15 meses para descartar la infección y comprobar la respuesta a la vacunación<sup>95</sup>.

Títulos entre 10 mUI/ml y 100 mUI/ml son bajos y precisan una dosis de recuerdo 6 a 12 meses después. Títulos inferiores a 10 mUI/ml no se suelen detectar con los sistemas actuales de análisis y la falta de reactividad del antiHBs se interpreta como falta de protección y necesidad de revacunación.

## I. 14. ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN

Desde la introducción progresiva de las vacunas antihepatitis B a principios de los años ochenta hasta prácticamente la actualidad, la estrategia seguida por los países desarrollados ha consistido en la profilaxis de los grupos de riesgo. Esta estrategia ha tenido muy poca repercusión en la incidencia de la infección en la mayoría de los países, fundamentalmente, por tres motivos: en primer lugar, la dificultad de la identificación de las personas pertenecientes a los grupos de riesgo y su escasa adhesión a los programas de vacunación ofrecidos<sup>96</sup>. En segundo lugar, porque alrededor de un 30% de las infecciones por el VHB ocurren en individuos no pertenecientes a ninguno de los colectivos de riesgo identificados<sup>97</sup>. En tercer lugar, la evidencia epidemiológica disponible indica que la infección por el virus de la hepatitis B se contrae, por lo general, en edades anteriores a las que normalmente se suele vacunar a las personas de los grupos de alto riesgo: por vía vertical y durante la edad infantil por transmisión horizontal en países subdesarrollados<sup>96,98</sup> o en la juventud y primeras etapas de la edad adulta por vía heterosexual o por el uso de drogas por vía parenteral en países desarrollados<sup>99</sup>.

Estas son las principales razones en que se fundamentan las estrategias de vacunación universal. La edad más adecuada para ello depende de las circunstancias epidemiológicas de cada área geográfica, esto es, de los mecanismos de transmisión prevalentes en cada zona<sup>100</sup>.

La estrategia de vacunación universal se ha hecho factible desde que se dispone de vacunas obtenidas por recombinación genética que permiten cubrir las necesidades de vacuna a un precio más asequible y son mejor aceptadas por la población.

La OMS en abril de 1991, los CDC en noviembre de 1991, el Committee of Infectious Diseases de la American Academy of Pediatrics (AAP) en abril de 1992 y la Reunión de la Asamblea Mundial de la Salud que tuvo lugar el 13 de mayo de 1992, recomendaron la vacunación universal de todos los recién

nacidos y los adolescentes, siempre que ello sea posible, como la medida más eficaz para la lucha y la erradicación de la infección por el virus de la hepatitis B<sup>6</sup>. La primera dosis puede ser administrada durante el período neonatal, antes de que el niño abandone el hospital y no más tarde de que alcance los 2 meses de vida. Las dos siguientes dosis pueden administrarse conjuntamente con las restantes vacunas del calendario<sup>101</sup>, es más, la vacunación contra la hepatitis B debería estar integrada en los esquemas vacunales de rutina para todos los lactantes. La OMS recomienda administrar a los lactantes la vacuna de la hepatitis B junto con la DTPa (difteria-tétanos-pertussis acelular) para aumentar la cobertura vacunal. Los estudios de inmunogenicidad de la vacuna combinada DTPa-Hepatitis B muestran un aumento del título de antiHBs, posiblemente debido al efecto adyuvante de la vacuna frente a la tosferina<sup>102</sup>. En otros casos, la titulación de antiHBs ha sido inferior, pero con tasas de seroconversión y reacciones adversas similares<sup>103</sup>. La vacuna combinada se tolera bien bajo condiciones habituales de uso<sup>104</sup>. El 13 de Diciembre de 2002, la FDA aprobó la licencia de una vacuna combinada de difteria, toxoide tetánico, acelular *antipertussis*, hepatitis B recombinante y la inactivada frente a la poliomielitis (DTaP-HepB-IPV)<sup>105</sup>. El uso de combinaciones pentavalentes sirve para reducir el número de dosis inyectables en los dos primeros años de vida, simplificando así el calendario vacunal, aumentando la cumplimentación y facilitando la aceptación de la inclusión de nuevas vacunas<sup>106</sup>. Incluso se ha asociado a la combinación anterior, una vacuna frente al *Haemophilus influenzae* tipo b que ha ofrecido excelentes resultados (DtaP-HepB-IPV/Hib)<sup>107</sup>.

A pesar de que se dispone de una vacuna combinada frente a 6 enfermedades (hepatitis B, polio inyectable, difteria, tétanos, *pertussis* acelular y *Haemophilus influenzae* tipo B), en la Comunidad Valenciana se utiliza una vacuna pentavalente que no contiene la inmunización frente al VHB, ya que recientemente se ha cuestionado la seguridad de la vacuna hexavalente. Por lo tanto, la vacuna del VHB en el calendario infantil se administra aparte. Aunque la información actualmente existente no permite confirmar ni descartar la asociación de muerte súbita con las vacunas hexavalentes se considera oportuno apelar el principio de precaución, por lo que se acuerda no promover

el uso de las vacunas hexavalentes en los programas de vacunación actuales y el Ministerio de Sanidad y Consumo sugiere que se recurra a otras alternativas de vacunación a la espera de disponer de más datos respecto a la señal de farmacovigilancia generada.

También, últimamente, es muy común combinar la vacuna frente al VHB con la vacuna frente al virus de la hepatitis A (VHA) tanto en niños como en adultos con excelentes resultados de seroconversión en los dos casos y que resulta bien tolerada<sup>108-111</sup>. El 11 de Mayo de 2001 la FDA aprobó la licencia de la vacuna combinada antihepatitis A+B en adultos (Ambirix®, Twinrix®,...) <sup>112</sup> Con esta vacuna combinada frente a la hepatitis A+B se consigue una alta inmunogenicidad con una reducción en el número de inyecciones intramusculares, menor coste económico y un aumento de la cumplimentación<sup>113</sup>. Incluso en algunos casos se podría sustituir la pauta completa estándar por una de dos dosis frente al VHA+VHB que también es inmunógena<sup>114-119</sup>.

Las estrategias para el control de la incidencia de la infección por el VHB en nuestro medio deben combinar actuaciones de índole preventiva entre las que se incluyen la inmunización selectiva orientada a los grupos con prácticas de riesgo y la vacunación universal en recién nacidos y adolescentes (que no hayan recibido la vacuna previamente) entre los 10 y los 13 años, con tres dosis de vacuna (esquema 0-1-6 meses) sin necesidad de determinar la serología antes ni después de su administración. Son también indicaciones de vacunación los siguientes casos especiales:

1. Recién nacidos de madre portadora del AgHBs
2. Personas expuestas a un riesgo ocupacional/laboral: personal sanitario, estudiantes de medicina y enfermería, y otras actividades profesionales con riesgo de exposición a sangre o fluidos corporales como policías o bomberos
3. Pacientes en programa de hemodiálisis (o en los que se prevea su inclusión)
4. Pacientes en programas de transplante
5. Homosexuales masculinos (recomendación desde 1982)<sup>120</sup>
6. Usuarios a drogas por vía parenteral
7. Receptores de productos hemáticos (hemofílicos)
8. Contactos domésticos y sexuales de portadores crónicos del VHB
9. Residentes y personal penitenciario
10. Heterosexuales promiscuos, bisexuales y pacientes con ETS
11. Personas que se dedican a la prostitución
12. Viajeros a zonas endémicas
13. Personas que utilizan técnicas de medicinas alternativas (acupuntura, punciones...) o que son sometidas a técnicas médicas que comporten manipulación frecuente de mucosas y tejido celular subcutáneo (punciones de cavidad bucal, inserción de agujas iontoforéticas para lipólisis...)
14. Ciertos grupos étnicos o emigrantes procedentes de países de elevada endemividad
15. Pacientes y personal de instituciones para discapacitados psíquicos

## **I. 15. INMUNIZACIÓN ACTIVA FRENTE AL VHB EN LOS TRABAJADORES DE LA SALUD**

### **I. 15. 1. Importancia de la vacunación frente a la hepatitis B en personal sanitario**

Los profesionales de la sanidad se enfrentan, en general, a riesgos específicos que rodean su trabajo en los centros sanitarios. Uno de los riesgos más frecuentes inherente a su entorno laboral son las Exposiciones Biológicas Ocupacionales (EBO), que incluyen como enfermedades infecciosas más importantes, sobre todo aquellas de origen vírico, destacando entre ellas las que originan el VHB, el virus de la hepatitis C (VHC) y el VIH. Estas enfermedades tienen un punto en común: todas pueden transmitirse por vía parenteral.

Algunas de las características más significativas del virus de la hepatitis B y de la enfermedad que provoca son:

- La infección por el VHB puede pasar desapercibida y es persistente en el estado de portador crónico.
- Es la causa más común, a nivel mundial, de enfermedad hepática, incluida cirrosis, y puede originar la muerte.
- La prevención mediante la vacunación es el mejor método para disminuir el riesgo y evitar las severas consecuencias del VHB.
- Los costes del tratamiento de la enfermedad por accidentes y bajas laborales son mucho más elevados que los costes para prevenir y minimizar la infección.
- La introducción de programas de vacunación con preparados vacunales frente al VHB obtenidos por ingeniería genética desde 1986, ha demostrado ser eficaz en la protección y coste-efectiva.

El VHB es el principal agente infeccioso asociado al riesgo ocupacional en los trabajadores sanitarios dada su prevalencia en la población atendida y su contagiosidad. De entre los virus de transmisión parenteral, el VHB es el que con más facilidad se puede transmitir a consecuencia de una exposición accidental. Si el caso fuente es portador del AgHBe y del AgHBs, el riesgo de padecer una hepatitis clínica tras un accidente percutáneo es de un 22-31% y de un 37-62% de desarrollar alguna evidencia serológica de infección. Si el caso fuente presenta el AgHBs pero es negativo para el AgHBe, el riesgo de padecer una hepatitis clínica tras un accidente percutáneo es de un 1-6% y de un 23-37% de desarrollar alguna evidencia serológica de infección<sup>121</sup>.

Los estudios seroepidemiológicos efectuados antes de la generalización de la vacuna de la hepatitis B mostraron porcentajes de prevalencia del AgHBs y de marcadores de infección pasada en el personal hospitalario significativamente más elevados que en la población general, aunque el uso extendido de la vacuna ha disminuido considerablemente la morbimortalidad en los trabajadores de la salud. Se estima que el riesgo de contraer una hepatitis B es para los trabajadores sanitarios entre 2 y 10 veces mayor que el de la población general<sup>122</sup>. Se estima que en Estados Unidos durante la década de los años ochenta murieron entre 100 y 200 sanitarios a consecuencia de las complicaciones de la hepatitis crónica por el VHB y que, cada año, 28.500 trabajadores sanitarios adquirirían la infección en el medio laboral<sup>123,124</sup>.

En 1985, los CDC estimaron el riesgo anual de infección por el VHB para el personal sanitario con mayor actividad asistencial en 0,6-2%. Desde entonces la incidencia ha disminuido considerablemente, debido a la instauración de las Precauciones Estándares, la educación sanitaria de los mecanismos de la transmisión y la vacuna. En el periodo desde 1985 a 1992 se ha reducido en un 45% la incidencia de hepatitis B en población general, y en un 50% para los trabajadores sanitarios<sup>125</sup>.

La prevalencia de infección está relacionada con el número de años de actividad profesional y con la especialidad o técnica desarrollada, así como con el grado de difusión del VHB en la población general del área geográfica<sup>126</sup>. Esa prevalencia es directamente proporcional al grado de contacto con sangre y fluidos orgánicos y a la frecuencia de exposiciones accidentales por vía percutánea o por contacto cutáneo-mucoso. Por ello, todos los trabajadores que desarrollen tareas que impliquen este tipo de contacto deben estar vacunados, preferiblemente mientras se encuentren en periodo de formación (estudiantes)<sup>94</sup>, pues además en este colectivo la respuesta inmunitaria es excelente.

Con la introducción de los programas de vacunación, la incidencia de hepatitis B se ha reducido de manera espectacular en las instituciones sanitarias. Sin embargo, no se ha eliminado por completo, ya que han aparecido dos problemas:

- El primero y más importante es que entre un 5 y un 10% de las personas vacunadas no desarrollan títulos de anticuerpos protectores tras completar correctamente la pauta. En aquellos que no responden se recomienda la revacunación con tres nuevas dosis<sup>2</sup>. Se recomienda la determinación de la serología después de administrar la vacuna para documentar el desarrollo de antiHBs<sup>127,128</sup>. Es necesario que los trabajadores de la salud sepan que no han tenido una seroconversión tras la primovacunación y que siguen siendo susceptibles a la infección por el VHB, por lo que deberían recibir inmunoglobulina sérica hiperinmune ante eventuales exposiciones biológicas.
- Además, una proporción relativamente elevada de sanitarios no se vacuna por razones diversas. Esta limitación desaparecerá en unos años, cuando inicien su actividad profesional las cohortes que han sido vacunadas durante el periodo de aprendizaje en las facultades de medicina, en las escuelas de enfermería y tras el nacimiento.

En los centros sanitarios se deben desarrollar programas que aseguren la inmunización adecuada de los trabajadores que estén en riesgo de adquirir y transmitir enfermedades que se puedan prevenir mediante vacunación. Se debe identificar a los trabajadores con riesgo biológico y asegurar que sean inmunizados de acuerdo con las recomendaciones y regulaciones vigentes, incluyendo al personal fijo o contratado (a tiempo parcial o completo), personal de atención a domicilio, asistentes voluntarios, estudiantes, becarios y personas en periodo de formación que vayan a estar en contacto con los pacientes o expuestos por otra vía a enfermedades transmisibles dentro del centro, así como al personal perteneciente a contratadas externas (ej. lavandería, limpieza,...).

Los programas de inmunización para los trabajadores deben ser elaborados y dirigidos por los Servicios de Medicina Preventiva (Unidad de Salud Laboral) en los hospitales o por las Unidades Médicas del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales en otros centros donde éstos existan. El éxito de los programas se podrá conseguir si se cuenta con un personal especializado, que siga unos procedimientos previamente establecidos y consensuados, contando con el apoyo de la Dirección del Centro, así como de los Servicios implicados.

Los datos de la vacunación quedarán asentados en la documentación oportuna y se informará por escrito al trabajador, a los efectos de un posible cambio de empresa. En todo caso, la vacunación, para prevenir el riesgo laboral, será ofrecida gratuitamente por la empresa al trabajador.

Los objetivos del Programa de Vacunación del VHB son:

- Proteger a los trabajadores sanitarios del riesgo de contraer la hepatitis B.
- Evitar que los trabajadores puedan ser fuente de contagio de hepatitis B para los pacientes a los cuales atienden, para otros trabajadores o para la comunidad.

- Colaborar en mantener el calendario de vacunaciones para adultos dentro de los Programas de Salud Comunitaria.
- Prevenir la hepatitis B en aquellos trabajadores que estén inmunocomprometidos o padezcan patologías crónicas (cardíacas, renales, pulmonares,...) lo que representaría un grave riesgo para ellos.
- Evitar el absentismo por bajas laborales (Incapacidad Laboral Transitoria) a consecuencia de la hepatitis B adquirida por los trabajadores en el desempeño de sus funciones.
- Evitar una enfermedad que puede evolucionar a la cronicidad (cirrosis o hepatocarcinoma) y a la muerte.

El Programa de Vacunación del VHB debe incluir los siguientes elementos claves:

- Revisar el estado de inmunización de todo el personal, particularmente al contratarlo (Reconocimiento de nuevo ingreso).
- Proporcionar información sobre los riesgos de exposición a enfermedades, así como de los riesgos y beneficios de la profilaxis recomendada.
- Administrar las vacunas recomendadas.
- Administrar vacunas postexposición, inmunoglobulinas, etc.
- Controlar el riesgo de exposición en correspondencia con el Programa.
- Establecer criterios de restricciones laborales y tratamiento del personal no inmunizado después de la exposición a enfermedades transmisibles que lo requieran.
- Establecer un sistema de registro de las vacunas administradas y de cualquier reacción adversa significativa relacionada con la vacunación.

Actualmente los CDC recomiendan que al personal sanitario con alto riesgo de contagio se le debe realizar un control postvacunal para verificar la protección. Aunque a través del conocimiento de los factores de mala respuesta, sería más coste-efectivo la identificación de las personas con menos probabilidades de respuesta debido a sus factores de riesgo y estos serían susceptibles de control o incluso de recibir una dosis extra directamente. Esta estrategia podría reducir los costes derivados de la vacunación<sup>125</sup>.

En sus últimas recomendaciones (Junio de 2001)<sup>81</sup>, los CDC no consideran necesaria la administración de dosis booster y el determinar periódicamente la concentración de anticuerpos de superficie séricos una vez que se haya confirmado la seroconversión tras la primovacunación.

### **I. 15. 2. Exposiciones Biológicas Ocupacionales (EBO)**

En abril de 1993, desde la Comisión Central de Salud Laboral del INSALUD, se acordó establecer un sistema de recogida de datos común para todos los hospitales dependientes de este organismo que no se limitase únicamente al VIH, sino que registrase otras enfermedades de transmisión sanguínea, principalmente el VHB y el VHC. A este registro se sumaron los hospitales de CCAA que tenían transferidas sus competencias sanitarias, ya que el registro está abierto a todo aquel que quiera participar y, en conjunto, constituyen el Grupo Español de Registro de Accidentes Biológicos en Trabajadores de Atención de Salud (GERABTAS)<sup>129</sup>.

Además y por primera vez en España, en 1996 se puso en marcha el sistema EPINet ("*Exposure Prevention Information Network*") como registro de ámbito nacional que permite no sólo conocer y evaluar los accidentes biológicos en el personal sanitario, sino también comparar estos datos con los procedentes de otros países (Estados Unido, Italia, Canadá y Japón) en los que se utiliza el mismo sistema de registro.

Ambos registros tienen entre otros los siguientes objetivos:

- 1) Cuantificar el número de exposiciones accidentales con material biológico en los profesionales de la salud.
- 2) Conocer quién se accidenta y en qué proporción según los diferentes estamentos.
- 3) Determinar qué tipo de accidentes son los más frecuentes.
- 4) Establecer qué instrumentos u objetos están asociados a estos accidentes.
- 5) Especificar la actividad que se estaba realizando en el momento del accidente y en que área de trabajo.
- 6) Identificar las fuentes de exposición y sus características frente a determinados agentes infecciosos.
- 7) Proponer protocolos y medidas de prevención, pre- y postexposición para los profesionales sanitarios, así como para evaluar los programas de prevención.
- 8) Colaborar con los trabajadores e instituciones sanitarias en cuantos aspectos legales puedan derivarse de estos accidentes.

Todos los trabajadores sanitarios deberán manejar con extraordinario cuidado las agujas y los instrumentos cortantes usados. Las precauciones se deberán adoptar durante y tras su utilización, al limpiarlos y en su eliminación. Los pinchazos con agujas son los accidentes laborales más frecuentes en el ámbito hospitalario. El personal de enfermería es el colectivo que mayor riesgo presenta. Tras un estudio realizado en el Hospital “Reina Sofía” de Córdoba se llegó a la conclusión que el factor que mayor asociación significativa tenía con el pinchazo accidental fue el encapuchado de agujas tras su uso, estimándose el riesgo entre 3.95, 7.68 y 17.85 veces más alto entre los que encapuchaban a veces, con frecuencia y siempre, respectivamente<sup>130</sup>. Una vez utilizadas, las agujas no deben ser reencapuchadas, ni sometidas a ninguna manipulación. Para su eliminación deben ser colocadas en envases resistentes a la punción, que estarán localizados en la zona en que vayan a ser utilizados los objetos punzantes o cortantes.

Todas las muestras de sangre deben considerarse potencialmente infectadas. La adopción de las Precauciones Estándares elimina la necesidad de utilizar una señalización especial en las muestras de sangre de aquellos en que se sospecha o se conoce que están infectados por el VIH, el VHB, el VHC u otros microorganismos que se transmiten por la sangre. Además, esta señalización vulnera el derecho a la intimidad y a la confidencialidad que asiste a todos los pacientes.

### **I. 15. 3. Profilaxis frente al VHB ante una Exposición Biológica Ocupacional**

La actuación en relación al virus de la hepatitis B dependerá del estado de inmunización del accidentado y del caso fuente (positivo, negativo o desconocido).

1. Si la fuente es negativa no es necesaria ninguna actuación.
2. Si la fuente es positiva o desconocida:
  - El accidentado no está vacunado o lo está, pero la respuesta fue ineficaz (<10 mUI/ml de antiHBs):

Se administrará una dosis de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis-B (0,06 ml/Kg vía IM), antes de las veinticuatro horas o lo más rápidamente posible, y una primera dosis de vacuna en el mismo momento o dentro de los siete días siguientes a la exposición, en un lugar diferente del cuerpo. Posteriormente se proseguirá con el calendario vacunal.
  - Si el accidentado está vacunado y tiene niveles protectores de anticuerpos, no está indicada la profilaxis postexposición.
  - En pacientes vacunados cuya respuesta es desconocida debe verificarse rápidamente los títulos de antiHBs y actuar dependiendo del resultado.

## I. 16. LEGISLACIÓN RELACIONADA CON LA PREVENCIÓN DE RIESGOS BIOLÓGICOS EN EL PERSONAL SANITARIO

El riesgo de infección por el VHB entre el personal sanitario fue reconocido en la década de los años cincuenta. Posteriormente numerosos estudios han demostrado que la hepatitis B es una de las enfermedades profesionales más importantes en este colectivo con las implicaciones legales que esto conlleva.

La definición de Enfermedad Profesional según el actual texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social (Real Decreto Ley 1/1.994) es la siguiente:

*“la contraída a consecuencia del trabajo ejecutado por cuenta ajena en las actividades que se especifiquen en el cuadro que se apruebe por las disposiciones de aplicación y desarrollo de esta ley, y que esté provocada por la acción de los elementos o sustancias que en dicho cuadro se indiquen para cada Enfermedad Profesional”<sup>131</sup>.*

El Cuadro de Enfermedades Profesionales en el Sistema de Seguridad Social es una lista de patologías para las cuales se reconoce su etiología laboral, al objeto de compensar económicamente al trabajador enfermo. Con características específicas según la legislación de cada país, en España el último cuadro de enfermedades profesionales fue promulgado mediante el Real Decreto (RD) 1995/1978 de 12 de mayo<sup>132</sup>. Incluye diversas patologías cuya etiología responde a una relación causa-efecto claramente establecida. En el apartado referente a las enfermedades profesionales infecciosas y parasitarias quedan incluidas:

- ♦ Enfermedades infecciosas y parasitarias del personal que se ocupa de la prevención, asistencia y cuidado de enfermos y en la investigación.
- ♦ Trabajos de personal sanitario y auxiliar que contacten con estos enfermos, tanto en instituciones cerradas, abiertas y servicios a domicilio.
- ♦ Trabajos en laboratorios de investigación y de análisis clínicos.

- ♦ Trabajos de toma, manipulación o empleo de sangre humana o sus derivados y aquellos otros que entrañen contacto directo con estos enfermos.

La Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales determina las condiciones para establecer un adecuado nivel de protección de la salud de los trabajadores frente a los riesgos derivados de las condiciones de trabajo. En dicha Ley se fijan las normas destinadas a garantizar la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo.

En el mismo sentido hay que tener en cuenta que en el ámbito de la Unión Europea, se han fijado, mediante las correspondientes Directivas, criterios de carácter general sobre las acciones en materia de seguridad y salud en los centros de trabajo, así como criterios específicos referidos a medidas de protección contra accidentes y situaciones de riesgo.

Concretamente, la Directiva 90/679/CEE, de 26 de noviembre de 1990, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, establece las disposiciones específicas mínimas en este ámbito. Dentro de su contenido y en relación con la vacunación, debemos destacar el artículo 14, punto 3, que dice: *“Deberá identificarse a los trabajadores a los que pueda ser necesario aplicar medidas especiales de protección. Llegado el caso, deberían ponerse a disposición de los trabajadores que no están todavía inmunizados contra el agente biológico al que estén o puedan estar expuestos, vacunas eficaces”*.

En el artículo 1 se define el objetivo de la presente Directiva: *“La protección de los trabajadores contra los riesgos para su salud y su seguridad, así como la prevención de dichos riesgos, a los que están o pudieran estar expuestos en su trabajo por el hecho de una exposición a agentes biológicos”*.

El artículo 2 expone la clasificación de los agentes biológicos según su diferente índice de riesgos de infección: El agente biológico del grupo 3, al que pertenece el VHB, se define como *“un agente patógeno que pueda causar una enfermedad grave en el hombre y presente un serio peligro para los trabajadores; existe el riesgo de que se propague en la colectividad, pero existen generalmente una profilaxis o tratamiento eficaces”*.

La Directiva 90/679/CEE, fue posteriormente modificada por la Directiva 93/88/CEE, del Consejo de 12 de octubre de 1993 que introduce algunas modificaciones en la anterior. En el Anexo II, “Recomendaciones prácticas para la vacunación” (Apartado 3 del artículo 14), en el punto 1 dice:

*“Cuando se demuestre la existencia de riesgo para la seguridad y la salud de los trabajadores por su exposición a agentes biológicos contra los que existan vacunas eficaces, su empresario debería ofrecerles la vacunación”*.

*“El empresario del hospital debe ofrecer a sus trabajadores la vacunación antihepatitis B, con todos los medios a su alcance de forma gratuita, a través de los Servicios de Medicina Preventiva Hospitalaria o similares en aquellos hospitales en los que estén implantados; se les informará sobre ventajas e inconvenientes, tanto de la vacunación como de la no-vacunación”*.

*“Con el objeto de fijar las responsabilidades a que hubiese lugar respecto del empresario y del trabajador, en el caso de negativa a la vacunación ofertada por el Servicio de Medicina Preventiva o de Empresa, debe quedar registrada administrativamente la oferta y la negativa como prueba pericial en su caso”*.

*“Por otro lado, todo trabajador que se incorpore a una Empresa Hospitalario-Sanitaria con riesgos específicos debe ser estudiado médicopreventivamente a los efectos previstos en el RD Legislativo 1/94 en sus artículos 196 y 197 de Seguridad Social”*.

En la Directiva 95/30/CEE se adapta al progreso técnico la Directiva 90/679/CEE del Consejo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo.

El RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, transpone al derecho español el contenido de las tres Directivas mencionadas. En este RD se especifica que cuando exista riesgo por exposición a agentes biológicos para los que haya vacunas eficaces, éstas deberán ponerse a disposición de los trabajadores, informándoles de las ventajas e inconvenientes de la inmunización<sup>133,134</sup>.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## II. 1. HIPÓTESIS

- Existen características individuales que determinan la respuesta inmunitaria a la vacuna antihepatitis B. Nuestra hipótesis de trabajo es que el personal sanitario de mayor edad y con sobrepeso responde peor. Conocer en qué medida influyen estos factores será de gran utilidad para el control y seguimiento de los trabajadores sanitarios ante este riesgo biológico.  
El resto de variables que se analizan como posibles factores pronósticos de la respuesta inmunitaria (sexo, hábito tabáquico, consumo de alcohol, consumo de medicamentos, nivel de colesterol y transaminasas en sangre, categoría profesional, infección por el VHC) no influyen significativamente en la seroconversión tras la primovacunación frente a la hepatitis B.
- Los factores de riesgo que predisponen una mala respuesta a la inmunización frente al VHB son comunes en nuestro medio (personal sanitario de la provincia de Valencia) a los descritos en el resto de estudios científicos realizados a nivel mundial.
- La seroconversión que se obtiene con las dos marcas de vacuna antihepatitis B comercializadas en España (Engerix B<sup>®</sup> y Recombivax HB<sup>®</sup>) es similar.
- El nivel de anticuerpos séricos protectores desciende a lo largo del tiempo en función de características individuales y de la titulación máxima alcanzada. Este descenso no afecta a la protección del personal sanitario, frente al virus de la hepatitis B, pues existe una memoria inmunológica que permanece intacta y los protege frente a la infección a pesar de que con el tiempo los niveles de antiHBs en sangre no sean detectables. La proporción de personal sanitario vacunado frente al VHB y con buena respuesta tras la primovacunación que se convierte en portador de AgHBs es prácticamente nula a lo largo del tiempo.

## II. 2. OBJETIVOS

El estudio pretende analizar los siguientes objetivos:

1. Estimar el porcentaje de inmunogenicidad y eficacia tras una pauta completa de vacunación antihepatitis B en una muestra representativa del personal de salud valenciano.
2. Comparar la seroconversión conseguida con las dos marcas de vacuna recombinante actualmente comercializadas en España (Engerix B<sup>®</sup> y Recombivax HB<sup>®</sup>).
3. Estudiar si la edad es un factor que puede influir en la “no respuesta” (antiHBs < 10 mUI/ml) o en una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) a la vacunación.
4. Estudiar si el sexo es un factor que puede influir en la “no respuesta” (antiHBs < 10 mUI/ml) o en una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) a la vacunación.
5. Estudiar si el índice de masa corporal es un factor que puede influir en la “no respuesta” (antiHBs < 10 mUI/ml) o en una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) a la vacunación.
6. Estudiar si el hábito tabáquico es un factor que puede influir en la “no respuesta” (antiHBs < 10 mUI/ml) o en una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) a la vacunación.
7. Estudiar si el consumo de alcohol es un factor que puede influir en la “no respuesta” (antiHBs < 10 mUI/ml) o en una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) a la vacunación.

8. Estudiar si el consumo de medicamentos es un factor que puede influir en la “no respuesta” (antiHBs < 10 mUI/ml) o en una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) a la vacunación.
9. Estudiar si el nivel de colesterol en sangre es un factor que puede influir en la “no respuesta” (antiHBs < 10 mUI/ml) o en una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) a la vacunación.
10. Estudiar si el nivel de transaminasas hepáticas séricas (GOT, GPT, GGT) es un factor que puede influir en la “no respuesta” (antiHBs < 10 mUI/ml) o en una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) a la vacunación.
11. Estudiar si la infección por el VHC es un factor que puede influir en la “no respuesta” (antiHBs < 10 mUI/ml) o en una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) a la vacunación.
12. Analizar el comportamiento de los niveles de antiHBs a lo largo del tiempo y estimar la incidencia de portadores del AgHBs en sujetos que previamente habían respondido a la vacuna.
13. Determinar qué factores influyen en el mantenimiento de la respuesta inmunológica a los tres años de la vacunación.

## **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

### III. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio diseñado es de tipo observacional y analítico en el que una cohorte de trabajadores sanitarios es seguida de forma retrospectiva.

En la Sección de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Dr. Peset se empezó a utilizar la vacuna recombinante a principios del año 1990 y la marca registrada empleada fue Engerix B<sup>®</sup> de GSK. La campaña de vacunación del personal en ningún momento puede darse como finalizada, ya que existen constantes cambios en el puesto de trabajo por lo que también variará potencialmente el riesgo, así como nuevas incorporaciones de personal. En julio de 1997, la Comisión de Compras del Hospital decidió cambiar la marca de vacuna a administrar a los trabajadores sanitarios y Engerix B<sup>®</sup> fue sustituida por Recombivax HB<sup>®</sup>. Esta situación se mantuvo así hasta julio de 1999 en el que se volvió a vacunar con Engerix B<sup>®</sup> y hasta diciembre de 1999 cuando finalizó la recogida de datos de este estudio. Debido a lo anterior, la mayor parte del personal de la muestra ha recibido la pauta completa con Engerix B<sup>®</sup>, pero existe un porcentaje en el que se ha recibido una pauta mixta y otro grupo que exclusivamente ha recibido Recombivax HB<sup>®</sup>. Se consideró que había completado la vacunación frente al VHB aquel que había recibido tres o más dosis, mientras que quien había recibido menor número fue considerado incompletamente vacunado y quedó excluido del estudio.

La primera actuación fue la extracción de la sangre para investigar los marcadores AgHBs, antiHBc y antiHBs, lo que se llevó a cabo mediante técnica cuantitativa de enzimoimmunoensayo. Una vez obtenido el suero se transportaba al laboratorio de Microbiología en el menor tiempo posible, siempre inferior a 48 horas. Se vacunó a todos aquellos que no habían sido inmunizados por infección natural (AgHBs, antiHBc y antiHBs negativos).

La pauta de vacunación consistió en la administración por vía intramuscular profunda en deltoides de tres dosis de 20 µg para Engerix B<sup>®</sup> ó 10 µg en el caso de que se inoculara la vacuna Recombivax HB<sup>®</sup>: la primera

dosis en la fecha elegida (mes 0), la segunda un mes más tarde (mes 1) y la tercera a los 6 meses de administrada la primera dosis (mes 6). Cuando el candidato presentaba fiebre o alguna otra enfermedad o en aquellos casos en los que por razones diversas no se podía completar la vacunación en los plazos establecidos, ésta se postergó hasta que la serie completa fuera posible. Una vez completada la pauta de vacunación, para valorar su respuesta, se citaba al mes al trabajador para determinar la titulación sérica de antiHBs, que se cuantificaba en miliUnidades Internacionales por mililitro (mUI/ml) (enzimoinmunoensayo AXSYM<sup>®</sup> System comercializado por Abbott). Los resultados de esta cuantificación se determinaron en mUI/ml de 0 a 1000; cifras más elevadas se informaban como “superiores a 1000 mUI/ml”, pero no se especificaban. Se consideraron niveles protectores los superiores o iguales a 10 mUI/ml.

La respuesta se clasificó según los valores de titulación: positiva  $\geq 100$  mUI/ml; moderada entre 10 y 99 mUI/ml; negativa  $< 10$  mUI/ml. Aquellos trabajadores que desarrollaron títulos de antiHBs inferiores a 10 mUI/ml recibieron una nueva dosis vacunal y un mes después se volvieron a determinar los títulos de anticuerpos. Se ha calculado las tasas de seroprotección (porcentaje de individuos con  $\geq 10$  mUI/ml y la media geométrica del título de antiHBs (MGT).

### III. 2. SUJETOS DEL ESTUDIO

Se recogieron los datos de interés entre los trabajadores sanitarios del Área de Salud 9 de la Comunidad Valenciana que fueron inmunizados con vacuna recombinante antihepatitis B (Engerix B<sup>®</sup> de GSK o Recombivax HB<sup>®</sup> de Aventis Pasteur MSD) a nivel IM en deltoides.

El Hospital Universitario Dr. Peset y el Centro de Especialidades de Monteolivete son los responsables de la Asistencia Especializada del Área 9 de la provincia de Valencia que está constituida por 16 Zonas de Salud. La población asignada es de 321.361 habitantes, de los que dos terceras partes

(214.972) corresponden a la ciudad de Valencia. El Hospital cuenta con un total de 536 camas asignadas. Se calcula que el personal del Hospital y del Centro de Especialidades de Monteolivete es de 1904 trabajadores. Todos estos datos se han extraído de la Memoria del Hospital Universitario Dr. Peset del año 1999.

La distribución de la plantilla del Hospital y del Centro de Especialidades (n = 1916) es la siguiente:

- Personal Directivo: 8 trabajadores (0,4%)  
Incluye al director del hospital, director y subdirectores médicos, director económico, director y subdirectores de enfermería.
- Personal Facultativo: 478 trabajadores (24,9%)  
Incluye facultativos especialistas de área o FEA (345) y médicos internos residentes o MIR (133).
- Personal de Enfermería: 904 trabajadores (47,2%)  
Incluye DUEs (536), matronas (16), fisioterapeutas (9), técnicos especialistas (20) y auxiliares de enfermería (323).
- Personal No Sanitario: 520 trabajadores (27,1%)  
Incluye personal administrativo (179), de cocina (84), de mantenimiento (51), de lavandería (46), asistentes sociales (3), telefonistas (7), celadores (131) y otros (19).
- Personal No Estatutario: 6 trabajadores (0,3%)  
Incluye analista de aplicaciones (1), analistas programadores (2), operadores centrales (2) y psicólogo (1) entre otros.

Los criterios de selección fueron:

1. Haber cumplido la pauta de vacunación completa en la Sección de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Dr. Peset o en otro hospital si se disponía de la fecha de administración de las tres dosis.
2. Haber sido vacunado desde enero de 1991 y hasta diciembre de 1999.

3. Haber recibido la pauta completa con vacuna recombinante.
4. Serología del VHB prevacunal negativa (AgHBs, antiHBc y antiHBs negativos)
5. Control postvacunal realizado entre 21 y 120 días tras la última dosis.
6. Tener historia clínica en la Sección de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Dr. Peset.

No se necesitó el consentimiento informado, pues se trata de un estudio retrospectivo en el que no se han recogido los datos identificativos de los trabajadores.

El sujeto “respondedor” quedó definido como aquel que habiendo recibido la pauta completa de vacunación, presentó niveles de antiHBs iguales o superiores a 10 mUI/ml, y como “no respondedor” aquel con niveles inferiores.

Quedaron incluidos en el estudio 1022 trabajadores sanitarios que cumplían los anteriores criterios.

### **III. 3. RECOGIDA DE DATOS**

En julio de 1996 se comenzó a recoger los datos a partir de las fichas de vacunación antihepatitis B. En la Sección de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Dr. Peset existe una ficha específica en la que quedan anotados todos los datos en relación a la vacuna de la hepatitis B para cada trabajador. Los datos que en cada ficha de vacunación quedaban reflejados son la fecha de cada dosis de vacuna administrada y el lote (en previsión de posibles reacciones adversas), la fecha de cada control postvacunal, el nivel de anticuerpos antiHBs alcanzados y la fecha de las dosis de recuerdo en el caso que éstas hubieran sido administradas. Una vez que éstos datos eran recogidos y se constataba que se cumplían los criterios de inclusión, se accedía a través del número de historia a la historia clínica general de cada

trabajador que se encuentra en los archivos de la Sección. De ella se recogían los datos analíticos, antropométricos y relacionados con los hábitos de cada trabajador seleccionado para el estudio.

### III. 4. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables seleccionadas como posibles factores pronósticos de la respuesta a la vacuna se eligieron en base a la bibliografía consultada:

- Edad al inicio de la vacunación
  
- Sexo
  
- Categoría profesional. Se establecieron 10 categorías:
  - DUE
  - Auxiliar de clínica
  - Facultativos Especialistas de Area (FEA)
  - Médicos Internos Residentes (MIR)
  - Celadores
  - Personal de limpieza y lavandería
  - Personal administrativo
  - Personal de cocina
  - Mantenimiento
  - Otros

Posteriormente estos 10 grupos se resumieron en 2 para facilitar su manejo estadístico: personal sanitario (en el que se incluyen las cuatro primeras categorías) y personal no sanitario que abarca al resto de trabajadores. A todo el personal sanitario se le recomienda la vacunación antihepatitis B y a los no sanitarios se les ofrece, especialmente a celadores y personal de limpieza y lavandería.

- Talla y Peso para obtener el índice de masa corporal o estatura-ponderal de Quetelet ( $IMC = \text{peso en Kg.} / [\text{altura en m.}]^2$ ). Se consideró que existía sobrepeso cuando el valor del IMC era superior a 25 y obesidad cuando superaba los 30 Kg/m<sup>2</sup>.
- Hábito tabáquico. En un primer momento, esta variable se recogió de forma cuantitativa, es decir, número de cigarrillos que se consumía diariamente. A partir de este dato se pudo clasificar a cada trabajador en fumador y no fumador.
- Nivel de colesterol sérico durante la primovacunación en mg/dl
- Nivel de enzimas hepáticas en sangre durante la primovacunación en U/l:
  - GOT (aspartato aminotransferasa o AST)
  - GPT (alanina aminotransferasa o ALT)
  - GGT (gamma-glutamil transferasa o GGTP)
- Toma de medicación durante el periodo de vacunación. En el caso de que estuviera consumiendo algún tipo de fármaco (FC), se anotó el nombre del medicamento y posteriormente se recodificó en el grupo al que pertenecía.
- Ingesta de alcohol (referida por el trabajador)
- Positividad al virus de la hepatitis C
- Marca registrada de vacuna utilizada (Engerix B<sup>®</sup> versus Recombivax HB<sup>®</sup>)

El inicio de la vacunación coincidió en la mayoría de los casos con la incorporación laboral al Hospital o bien con un examen de salud periódico. Esto permitía disponer de los datos analíticos y antropométricos en torno a la fecha de vacunación. De esta forma, el valor asignado a estas variables fue el más cercano en el tiempo al momento de la vacunación, siendo siempre esta diferencia temporal inferior a un año.

### III. 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En una primera fase se realizó un estudio descriptivo de las variables analizadas. Se ha tabulado la proporción de vacunados en cada categoría o los valores medios y la desviación estándar, dependiendo de si la variable descrita es cualitativa o cuantitativa. Se estimaron para las variables cuantitativas medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar o DE). Las variables cualitativas se resumieron en frecuencias absolutas y relativas<sup>135-137</sup>.

Se compararon los niveles medios de las variables cuantitativas (prueba t de Student para muestras independientes) y la proporción de las variables cualitativas (prueba de  $\chi^2$  para el análisis de la diferencia de las proporciones utilizando el test exacto de Fisher cuando fue preciso) en ambos grupos de interés (respondedores y “no respondedores”).

En una tercera fase se estimó la asociación entre cada variable independiente y la respuesta o no a la vacuna mediante la construcción de un modelo multivariante de regresión logística no condicional, con la razón de odds (OR) como medida de asociación<sup>138-141</sup>. El criterio de inclusión de las variables en el modelo final fue doble; por un lado, se seleccionaron aquellas variables que presentaban una asociación estadísticamente significativa (mediante un test de razón de verosimilitudes) y por otro, para controlar posibles fenómenos de confusión, se incluyeron también aquellos factores cuya presencia en el modelo suponía un cambio importante en las estimaciones del resto de variables ya incluidas. Un valor de p igual o inferior a 0,05 se consideró indicativo de significación estadística. Se calcularon los Intervalos de Confianza (IC) al 95% de todas las estimaciones<sup>142</sup>.

La explotación estadística de los datos del estudio se realizó mediante el paquete estadístico SPSS® para Windows versión 10.0.6<sup>143</sup>.

## **IV. RESULTADOS**

## IV. 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En este estudio se han recogido datos de la vacunación antihepatitis B de los 1022 trabajadores sanitarios que cumplían los criterios de selección. La tercera dosis de vacuna de todos los sujetos seleccionados se ha administrado entre 1991 y 1999.

Todos los trabajadores tienen un control prevacunal negativo para el AgHBs, antiHBs y antiHBc antes de iniciar la vacunación y otro control analítico para conocer la respuesta de antiHBs obtenida tras la pauta completa. Este segundo análisis se ha producido de media a los 54,7 días después de la tercera dosis de vacuna administrada.

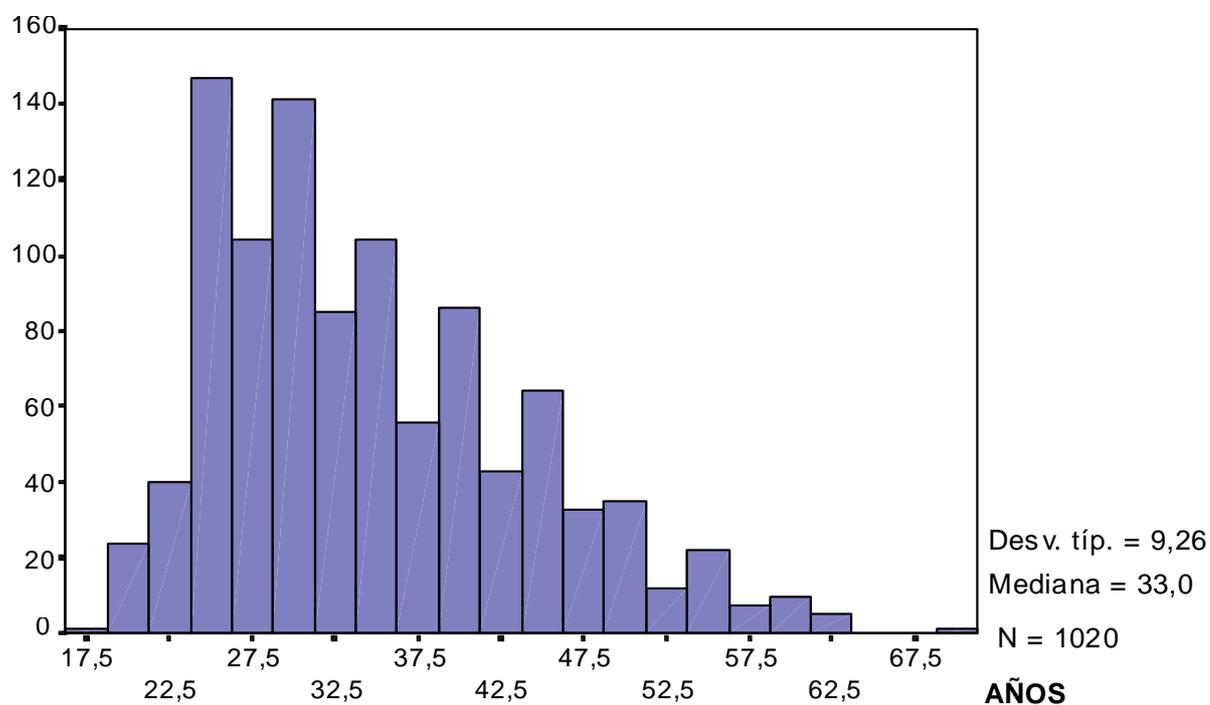
En 261 trabajadores se pudo recoger además los anticuerpos antiHBs de un segundo control, un tercer control en 45 sujetos, un cuarto en 10 sujetos y tan sólo 2 de los 1022 trabajadores tenían registrados cinco controles de anticuerpos sin haber recibido ninguna dosis de refuerzo. El periodo máximo de seguimiento ha sido de 2976 días, lo que equivale a casi 8 años.

### IV. 1. 1. EDAD

Se ha obtenido la edad de 1020 trabajadores, calculada en el momento en el que ha sido inoculada la tercera dosis de vacuna con lo que se ha obtenido la edad exacta de cada trabajador al término de la primovacunación. La edad media de la muestra es de 34,63 años, con una desviación estándar (DE) de 9,26, oscilando en un rango entre 17 y 70 años.

El histograma que se muestra en la figura 6 muestra que la edad se distribuyó de forma asimétrica, por lo que la media no sería el mejor indicador de tendencia central, siendo más adecuado utilizar la mediana que fue de 33,0 años.

Figura 8. Histograma de distribución etaria de la muestra



Se ha recodificado la variable en dos grupos, perteneciendo al primero, aquellos que tenían una edad igual o inferior a 40 años, y al segundo, los mayores de 40 años en el momento de recibir la tercera dosis de vacuna antihepatitis B, tras comprobar la homogeneidad del riesgo de “no respuesta” en ambas categorías.

Tabla 4. Distribución etaria de la muestra

EDAD	Frecuencia	Porcentaje %
≤ 40 años	767	75,2
> 40 años	253	24,8
<b>Total</b>	<b>1020</b>	<b>100</b>

Si se hace la división en tres grupos, tomando como edades de corte los 35 y 50 años, la distribución etaria que se obtiene es la siguiente:

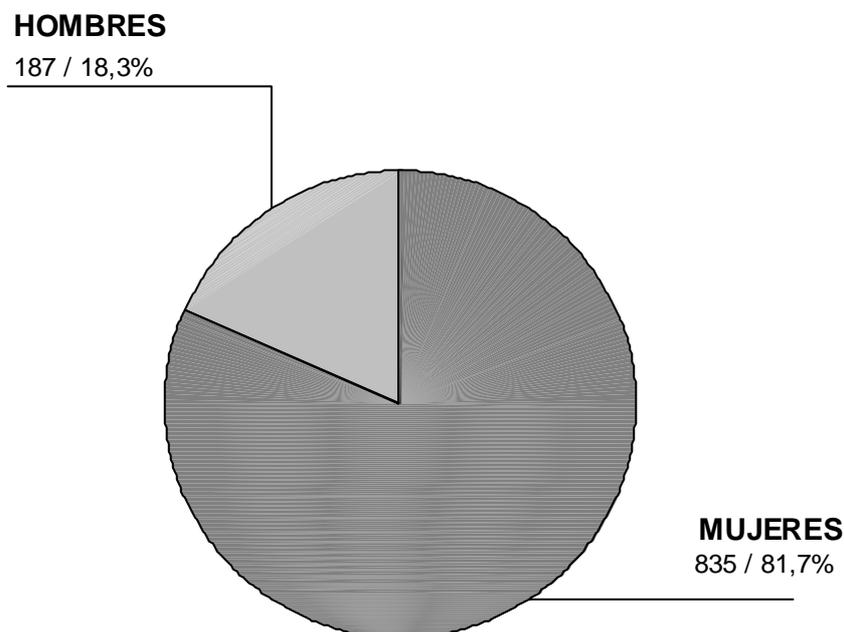
**Tabla 5. Distribución etaria de la muestra (2)**

<b>EDAD</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>0 - 35 años</b>	611	59,9
<b>35,1 – 50 años</b>	343	33,6
<b>&gt;50 años</b>	66	6,5
<b>Total</b>	1020	100

#### **IV. 1. 2. SEXO**

En todos los casos se pudo averiguar el género de la persona vacunada. En la distribución por sexos de la población laboral estudiada más de un 80% son mujeres. Esta proporción se corresponde de forma bastante aproximada con la distribución del género de los trabajadores sanitarios, donde la mayoría pertenecen al sexo femenino en prácticamente casi todas las categorías profesionales, pero sobre todo en enfermería.

La edad en ambos géneros tiene una distribución similar, con una edad media de 34,5 años para las mujeres y de 35,2 para los varones.

**Figura 9. Distribución del sexo de los trabajadores de la muestra**

#### IV. 1. 3. CATEGORÍA PROFESIONAL

La distribución por categoría profesional de los vacunados se expone en la próxima tabla. Este dato se pudo obtener de todos los sujetos, excepto de uno, en cuya Historia Clínica no figuraba. El grupo profesional más numeroso entre los vacunados fue el de auxiliares de enfermería (35,8%) seguido del de enfermeros/as (19,4%), siendo mucho menor el de facultativos (5,1%) y MIR (8,4%). En general, esta distribución fue similar a la de la plantilla del Hospital, aunque con una ligera sobrerrepresentación del grupo de auxiliares y una presencia algo menor de la esperada del colectivo médico.

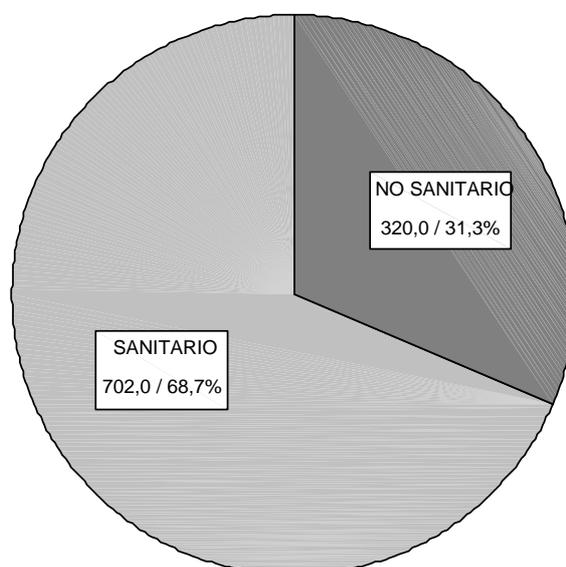
Tabla 6. Distribución de la muestra según la categoría profesional

CATEGORÍA LABORAL	Frecuencia	Porcentaje %	% Plantilla*
AUXILIAR DE CLÍNICA	366	35,8	16,9
DUE	198	19,4	28,0
CELADOR	112	11,0	6,8
MIR	86	8,4	6,9
MEDICO	52	5,1	18,0
LIMPIEZA/LAVANDERIA	55	5,4	2,5
ADMINISTRACIÓN	41	4,0	9,3
MANTENIMIENTO	22	2,2	2,7
COCINA	17	1,7	4,4
OTROS	72	7,1	4,5
<b>Total</b>	<b>1021</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

\*Porcentaje que ese colectivo profesional representa sobre el total de la plantilla del Hospital y el Centro de Especialidades de Monteolivete según la Memoria de 1999

No todo el personal vacunado pertenece a la plantilla del Hospital o Área de Salud correspondiente; por ejemplo, el personal de limpieza es gestionado a través de una contrata.

Más del 65% de la muestra estudiada y vacunada corresponde a personal sanitario (DUE, auxiliar de clínica, FEA, MIR), perteneciendo el resto de la muestra a personal no sanitario (celadores, administrativos, personal de limpieza y lavandería, cocineros y pinches y trabajadores del servicio de mantenimiento).

**Figura 10. Distribución de la plantilla en personal sanitario y no sanitario**

El grupo de sanitarios tiene unos 3,39 años menos que el resto de los trabajadores no sanitarios. La edad media de los sanitarios fue de 33,6 años y la del colectivo no sanitario de 37,0 años.

Entre el personal propiamente sanitario existe una mayor proporción de mujeres, cuya distribución es la siguiente:

**Tabla 7. Distribución del género según la categoría profesional**

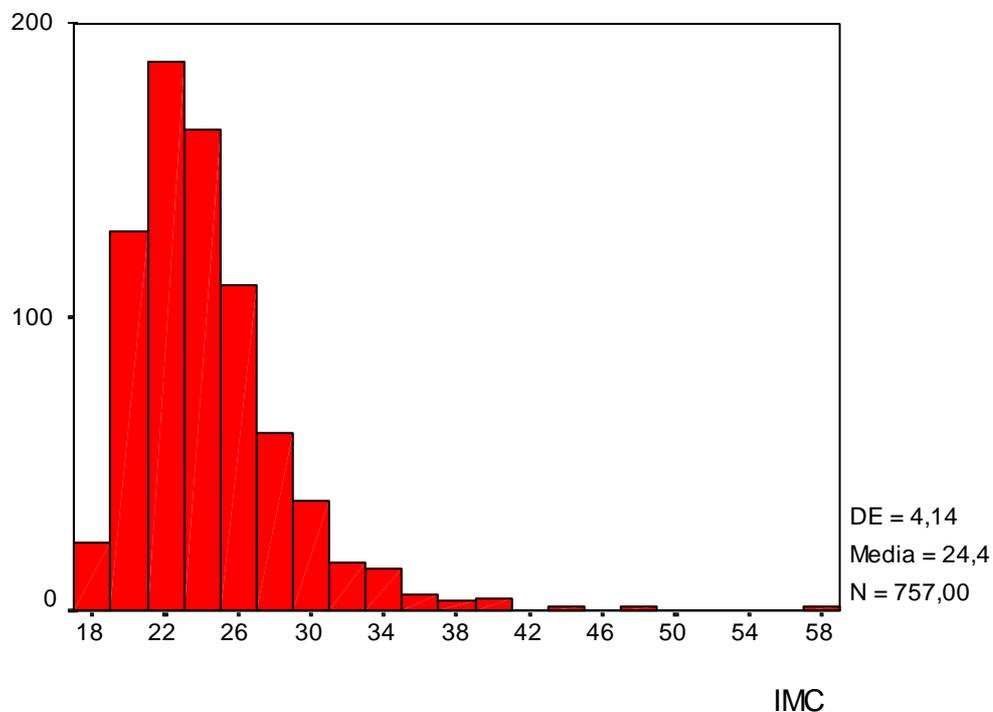
PROFESIÓN	SEXO	
	HOMBRES (%)	MUJERES (%)
SANITARIOS	103 (14,7)	599 (85,3)
NO SANITARIOS	84 (26,3)	236 (73,8)
<b>Total</b>	<b>187</b>	<b>835</b>

#### IV. 1. 4. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El momento del inicio de la vacunación antihepatitis B coincide, por lo general, con el reconocimiento médico previo a la incorporación al puesto de trabajo. Por ello se dispone de mucha información adicional de los sujetos vacunados, como por ejemplo, los registros antropométricos de peso y talla con los que se ha construido el índice de masa corporal (IMC)

Ambas variables, peso y talla, constaban en el historial clínico de aproximadamente tres cuartas partes de la muestra estudiada (n=757), mientras que en 265 trabajadores no se pudo calcular este indicador. El IMC medio de esta población resultó ser de 24,24 (DE 4,14) con una distribución que oscilaba entre un mínimo de 17,5 y un máximo superior a 57. El valor extremo de 57 Kg/m<sup>2</sup> de IMC correspondió a una mujer con una obesidad mórbida que medía 1,55 m y pesaba 137 Kg.

**Figura 11. Histograma de frecuencias del IMC**



Para una mejor comprensión del indicador se ha categorizado la variable IMC en 3 categorías que marcan el normopeso ( $IMC \leq 25$ ), sobrepeso ( $IMC$  entre 25 y 30) y obesidad ( $IMC > 30$ ).

**Tabla 8. Distribución categorizada del IMC**

<b>IMC</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>NORMOPESO (<math>\leq 25</math>)</b>	505	66,7
<b>SOBREPESO (26-30)</b>	195	25,8
<b>OBESIDAD (<math>&gt;30</math>)</b>	57	7,5
<b>Total</b>	757	100

El personal que presenta obesidad ( $IMC \geq 30$ ) es 5 años más viejo que el grupo de trabajadores no obeso.

**Tabla 9. Edad media según el IMC**

<b>IMC</b>	<b>Edad media (años)</b>	<b>DE</b>
<b>NO OBESO (<math>\leq 30</math>)</b>	34,2	9,0
<b>OBESO (<math>&gt;30</math>)</b>	39,2	9,9

Existen más personas con sobrepeso u obesidad en el grupo de varones que en el de mujeres, tal y como se detalla en la siguiente tabla:

Tabla 10. Distribución del género según el IMC

IMC	SEXO	
	HOMBRES (%)	MUJERES (%)
<b>NORMOPESO</b>	68 (50,4)	437 (70,3)
<b>SOBREPESO</b>	54 (40,0)	141 (22,7)
<b>OBESIDAD</b>	13 (9,6)	44 (7,1)
<b>Total</b>	187	835

#### IV. 1. 5. COLESTEROL SÉRICO

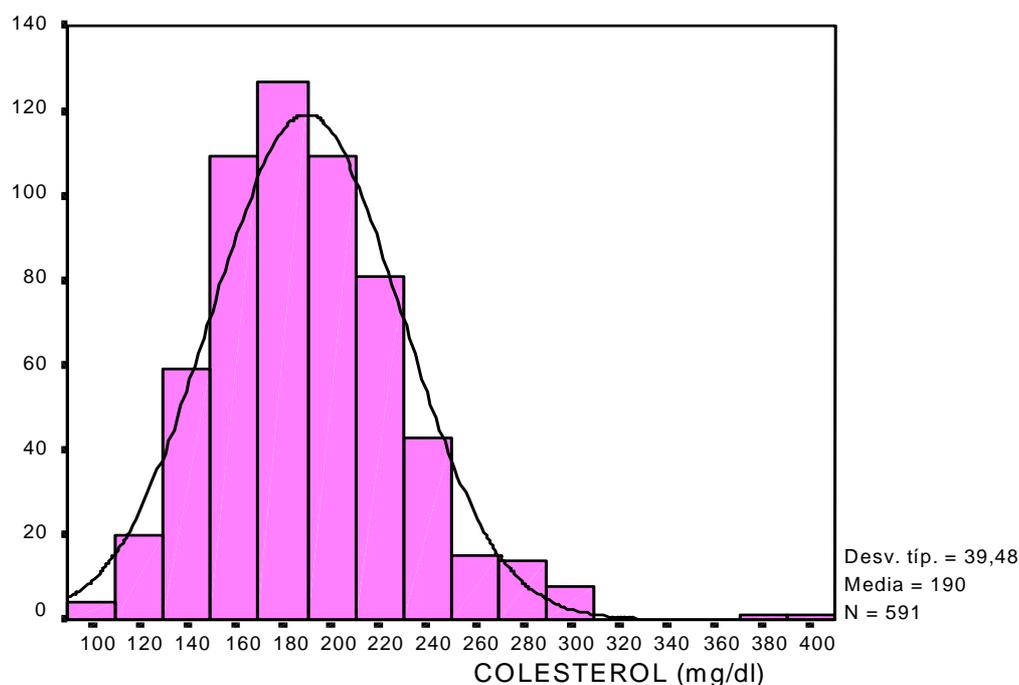
Generalmente, en el reconocimiento médico, que suele coincidir con el inicio de la inmunización antihepatitis B, se realiza una analítica de sangre y orina, de la que se han extraído los niveles séricos de colesterol y enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT). El nivel medio de colesterol en sangre de los 591 trabajadores (57,8%) en los que la analítica coincidía con el momento de la vacuna era de 189,7 mg/dl (DE 39,5) con un rango que oscilaba entre 99 y 408 mg/dl. Se recodificó dicha variable en tres categorías y la distribución se muestra en la tabla siguiente:

Tabla 11. Distribución del colesterol sérico

COLESTEROL	Frecuencia	Porcentaje %
≤ 175 mg/dl	226	38,2
> 175 – 210 mg/dl	209	35,4
> 210 mg/dl	156	26,4
<b>Total</b>	591	100

Al observar el histograma, se evidencia que exceptuando algunos valores extremos (“outliers”), la variable colesterol se distribuye como una “normal”.

**Figura 12. Histograma de frecuencias del colesterol**



Así mismo, tal y como es de esperar, la variable colesterol sérico está relacionada con la edad, el género y el IMC. El nivel medio de colesterol es significativamente mayor en aquellos sujetos mayores de 40 años, varones y con un IMC superior a 25.

**Tabla 12. Colesterol medio según el grupo de edad**

EDAD	COLESTEROL medio (mg/dl)	DE
≤ 40 AÑOS	181,9	34,7
> 40 AÑOS	207,5	43,8

Tabla 13. Colesterol medio según el género

SEXO	COLESTEROL medio (mg/dl)	DE
HOMBRE	197,1	46,5
MUJER	187,8	37,3

Tabla 14. Colesterol medio según el IMC

IMC	COLESTEROL medio (mg/dl)	DE
≤ 25	182,4	35,5
> 25	197,9	39,0

#### IV. 1. 6. ENZIMAS HEPÁTICAS

Del mismo modo que se recogieron los niveles séricos de colesterol, se obtuvieron los datos de las transaminasas hepáticas: GOT (aspartato aminotransferasa o AST), GPT (alanina aminotransferasa o ALT) Y GGT (gamma-glutamil transferasa o GGTP). Los valores medios obtenidos fueron 19,0 U/l (DE 7,3), 17,7 U/l (DE 13,3) y 16,7 U/l (DE 18,7) respectivamente, y al igual como ocurre con el valor medio de colesterol, se encuentran dentro de los límites de la normalidad.

Cada uno de los valores de las enzimas hepáticas se dividió en tres categorías. Como límite superior de la primera categoría se eligió la moda de cada una de las tres variables cuantitativas. El límite superior de la segunda categoría, 35 U/l, fue común a las tres transaminasas y aunque se encontraba dentro de los límites de normalidad establecidos por el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Dr. Peset, se encontraba cercano al límite superior. Los límites establecidos por dicho Laboratorio fueron los siguientes:

- GOT [5-37 U/l]
- GPT [4-41 U/l]
- GGT [11-49 U/l]

Si se hubieran establecido dichos límites para la categorización de las transaminasas, la primera y tercera categoría agruparían porcentajes muy pequeños, mientras que la central englobaría a la mayoría de la población.

**Tabla 15. Distribución de la GOT**

GOT	Frecuencia	Porcentaje %
≤ 16 U/l	327	38,2
16,1-35 U/l	513	59,9
> 35 U/l	17	2,0
<b>Total</b>	<b>857</b>	<b>100</b>

La GOT media fue de 19,0 U/l (DE 7,3) con un rango entre 2 y 110 U/l para una muestra de 857 trabajadores sanitarios.

**Tabla 16. Distribución de la GPT**

GPT	Frecuencia	Porcentaje %
≤ 14 U/l	428	50,0
14,1-35 U/l	368	43,0
> 35 U/l	60	7,0
<b>Total</b>	<b>856</b>	<b>100</b>

La GPT media fue de 17,7 U/l (DE 13,3) con un rango entre 2 y 180 U/l para una muestra de 856 trabajadores sanitarios.

Tabla 17. Distribución de la GGT

GGT	Frecuencia	Porcentaje %
≤ 12 U/l	375	49,9
12,1-35 U/l	342	45,5
> 35 U/l	35	4,7
<b>Total</b>	<b>752</b>	<b>100,0</b>

La GGT media fue de 16,7 U/l (DE 18,7) con un rango entre 2 y 255 U/l para una muestra de 752 trabajadores sanitarios.

El nivel medio de cualquiera de las tres enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT) es significativamente mayor en aquellos sujetos mayores de 40 años, varones, no sanitarios, con un IMC superior a 30 y con unos niveles medios de colesterol en sangre superiores a la media.

#### IV. 1. 7. HÁBITO TABÁQUICO

Durante el primer reconocimiento médico es habitual preguntar por hábitos tóxicos como tabaco, alcohol u otras drogas. En general, el consumo de tabaco es un hábito social que a la mayoría no le importa admitir, por lo que pensamos que los datos obtenidos con una simple entrevista serán bastante fiables. En este caso, no sólo se investigaba si la persona era fumadora o no, sino que en caso afirmativo, se anotaba la cantidad de cigarrillos que consumía diariamente. En un 15,5% de las historias revisadas no se pudo recoger el antecedente del hábito tabáquico, por no constar en la Historia Clínica (n=864).

Casi la mitad de la cohorte entrevistada (45,3%) admitía ser fumadora, lo que representa un porcentaje muy elevado, más si tenemos en cuenta que la mayor parte son sanitarios, y sobre todo porque esa proporción era superior (más del 47%) precisamente en el personal médico y de enfermería.

**Tabla 18. Proporción de fumadores en la muestra**

<b>FUMADOR</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>NO</b>	473	54,7
<b>SI</b>	391	45,3
<b>Total</b>	864	100

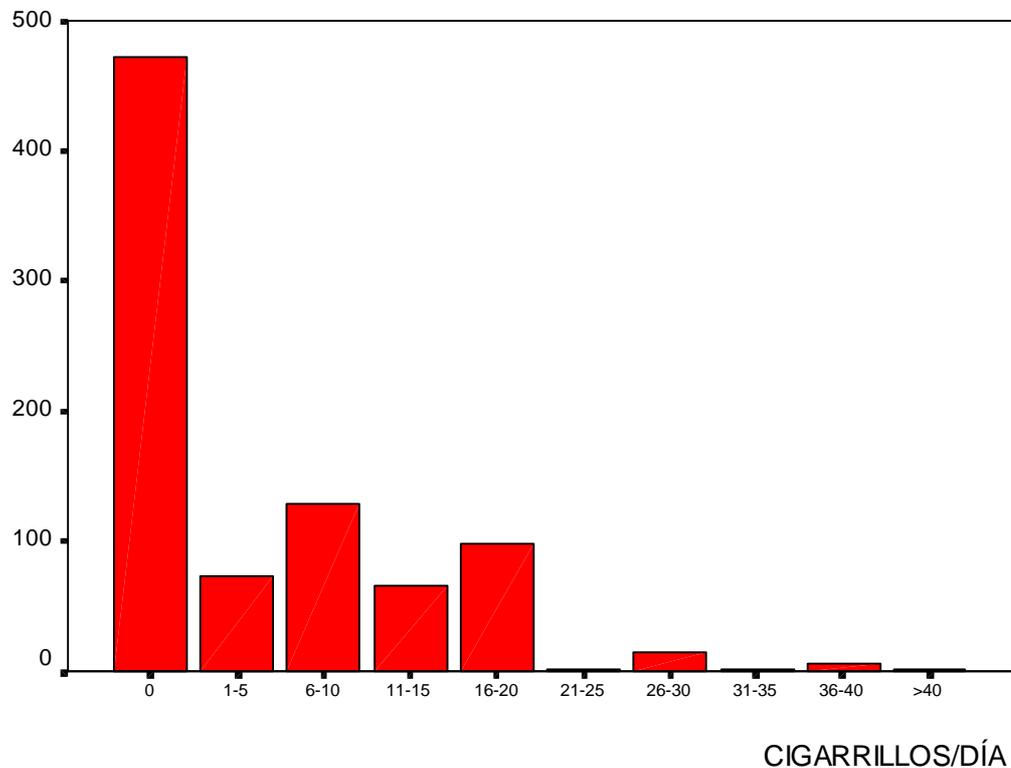
Entre los fumadores, la media de cigarrillos diarios consumidos es superior a 13 con un rango que oscila entre 1 y 50 diarios. Para una mejor comprensión de los datos, se ha recodificado la variable “categoría de fumador” en cuatro categorías. Así, en la siguiente tabla se expresan los porcentajes según sean: no fumadores, mínimo consumo (menos de 10 cigarrillos/día), fumadores moderados (entre 10 y 19 cigarrillos al día) y grandes fumadores (a partir de un paquete de cigarrillos diario).

**Tabla 19. Categoría de fumadores**

<b>CIGARRILOS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>NO</b>	473	54,7
<b>1-9 CIG/DIA</b>	107	12,4
<b>1-19 CIG/DIA</b>	169	19,6
<b>≥ 20 CIG/DIA</b>	115	13,3
<b>Total</b>	864	100

En el siguiente diagrama de barras se distribuye la muestra en diferentes grupos con un incremento de 5 cigarrillos fumados al día:

**Figura 13. Número de cigarrillos fumados/día**



El grupo de fumadores era de media 2,3 años más joven que el grupo de no fumadores (diferencias estadísticamente significativas con  $p=0,000$ ).

**Tabla 20. Edad media según sean o no fumadores**

	N	Edad media (años)	DE
<b>NO FUMADOR</b>	473	35,0	9,7
<b>FUMADOR</b>	391	32,7	7,9

El personal femenino también contaba con un mayor porcentaje de fumadores, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas

( $p=0,083$ ). Aunque éste no sea el objetivo del presente estudio, merece una llamada de atención que en el grupo de fumadores exista una mayor proporción de mujeres de la rama sanitaria y más jóvenes.

**Tabla 21. Distribución del género según sean o no fumadores.**

HÁBITO	SEXO	
	HOMBRES (%)	MUJERES (%)
NO FUMADOR	94 (61,0)	379 (53,4)
FUMADOR	60 (39,0)	331 (46,6)
<b>Total</b>	154	710

La población fumadora era más delgada, IMC de 23,9 frente al IMC medio de 24,6 de la población no fumadora ( $p=0,013$ ). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los niveles medios de colesterol entre fumadores y no fumadores.

#### IV. 1. 8. CONSUMO DE FÁRMACOS

En más del 40% de la muestra no se pudo recoger el antecedente de consumo de algún tipo de fármaco (FC) durante el periodo de vacunación. En aquellos trabajadores vacunados en los que sí se pudo obtener este dato ( $n=588$ ), menos del 30% ingerían algún tipo de medicamento. En principio se trata de una población “sana”, ya que se encuentra en un periodo de actividad laboral con menos de 65 años y que no necesita la ingesta de muchos fármacos de forma habitual.

Figura 14. Registro de la variable “consumo de medicamentos”

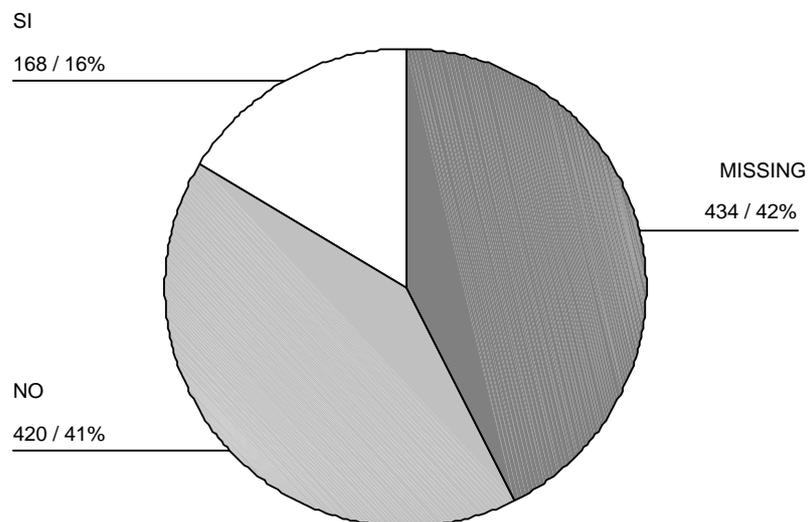


Tabla 22. Proporción de consumo de fármacos

MEDICACIÓN	Frecuencia	Porcentaje %
<b>NO</b>	420	71,4
<b>SI</b>	168	28,6
<b>Total</b>	588	100

En un primer momento se establecieron 19 categorías de fármacos consumidos de forma habitual por los trabajadores, para agruparlas en un segundo paso en 5 grupos de medicamentos, de la siguiente forma:

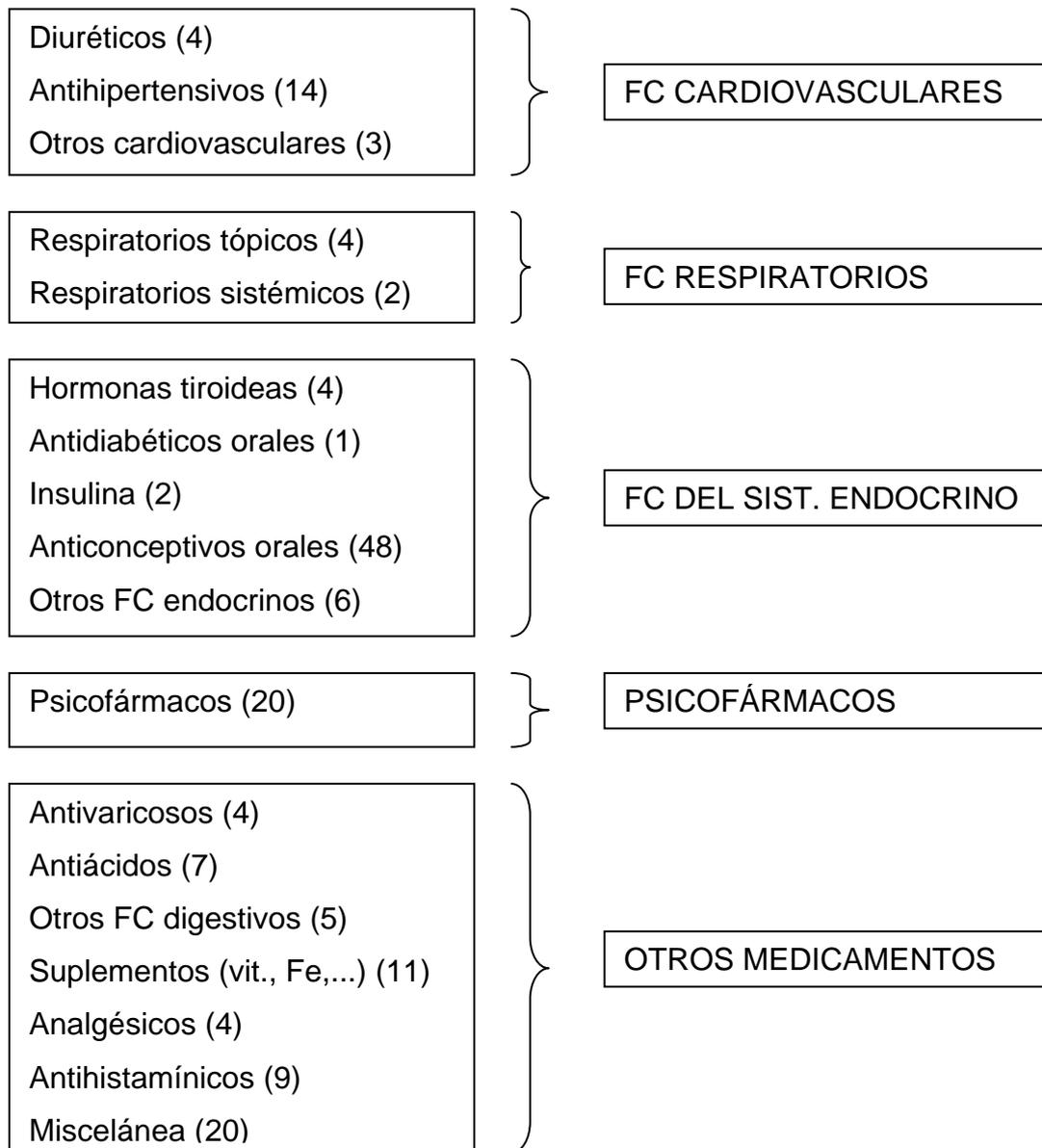


Tabla 23. Clasificación de los fármacos consumidos

<b>FÁRMACOS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>CARDIOVASCULARES</b>	21	12,5
<b>RESPIRATORIOS</b>	6	3,6
<b>ENDOCRINOS</b>	61	36,3
<b>PSICOFÁRMACOS</b>	20	11,9
<b>MISCELANEA</b>	60	35,7
<b>Total</b>	168	100

Cuando se analizó la variable “consumo de medicamentos” en función del sexo del trabajador vacunado, se observó que la proporción de mujeres que consumía algún fármaco era mayor que la de hombres, 29,3% frente al 25%, pero estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ( $p=0,386$ ).

La población que consumía algún tipo de medicamento era de media 3,3 años mayor que aquella que no necesitaba ningún medicamento de forma crónica ( $p=0,000$ ).

La plantilla de personal no sanitario consumía una mayor proporción de fármacos, sobre todo los trabajadores de la cocina, un 35,2% frente al 25,3% de consumo en el personal sanitario ( $p=0,012$ ). Aunque se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas, es preciso recordar que los trabajadores sanitarios eran más jóvenes y presumiblemente más sanos por ese motivo.

El grupo que consumía medicamentos tenía de media 0,87 Kg/m<sup>2</sup> de IMC más que el resto ( $p=0,032$ ). Del mismo modo, el nivel medio de colesterol sanguíneo era 8,2 mg/dl más elevado en el grupo que requería el consumo de algún medicamento diariamente ( $p=0,032$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT) en los dos grupos de comparación, ni cuando se analizó su hábito tabáquico.

#### **IV. 1. 9. CONSUMO DE ALCOHOL**

En el 21% de la muestra no se pudo obtener de su Historia Clínica el antecedente de consumo de alcohol. En general, este es un hábito poco reconocido en el ámbito laboral, por lo que es de esperar una infradeclaración por parte del trabajador durante el reconocimiento médico.

Así, aproximadamente cuatro de cada cinco sujetos de los que se pudo recoger este dato, afirmaban no consumir nunca alcohol. Un 16,4% reconocía beber ocasionalmente y, tan sólo, un 3,2% de los sujetos admitían consumir algún tipo de bebida alcohólica diariamente. Al ser este último porcentaje tan pequeño se ha preferido recodificar la variable en tan sólo dos categorías: consumo o no consumo de alcohol.

Figura 15. Consumo de alcohol

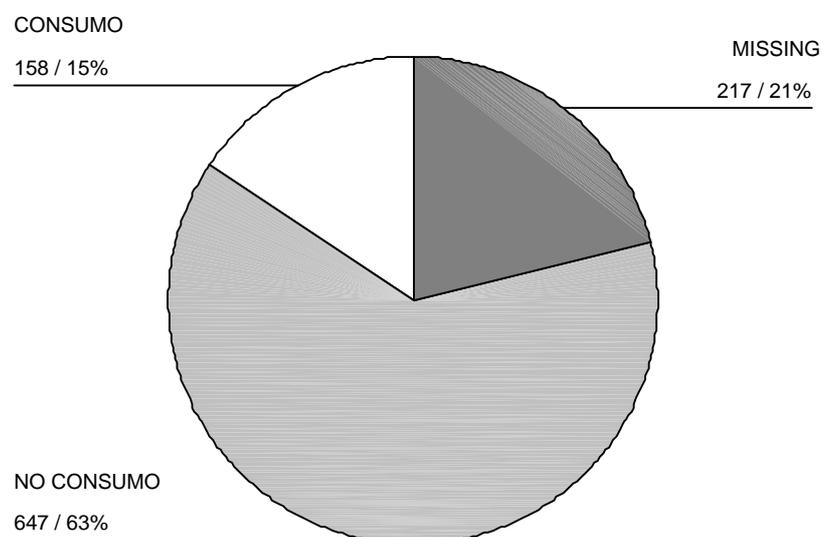


Tabla 24. Consumo de alcohol

CONSUMO DE ALCOHOL	Frecuencia	Porcentaje %
NO	647	80,4
OCASIONAL	132	16,4
MODERADO o IMPORTANTE	26	3,2
<b>Total</b>	<b>805</b>	<b>100</b>

En el grupo que admitía consumir de forma ocasional o diaria (19,6%), se encontró una mayor proporción de varones ( $p=0,000$ ). Admitía algún consumo el 36,7% de los hombres frente a sólo el 16,1% de las mujeres.

El personal no sanitario y los fumadores consumían más alcohol de forma estadísticamente significativa ( $p=0,006$  y  $p=0,003$  respectivamente).

Sin embargo, la edad ( $p=0,60$ ), el IMC ( $p=0,81$ ), el consumo de fármacos ( $p=0,34$ ) y los niveles sanguíneos de colesterol ( $p=0,28$ ) se distribuían de forma similar en ambos grupos de comparación.

El alcohol es hepatotóxico, por lo que cabría esperar niveles de enzimas hepáticas más elevados en aquellos trabajadores que lo consumían habitualmente. La distribución de las medias de GOT, GPT y GGT en los grupos de “no consumo” o “consumo moderado o importante” fue la siguiente:

**Tabla 25. GOT, GPT y GGT medias según el consumo de alcohol**

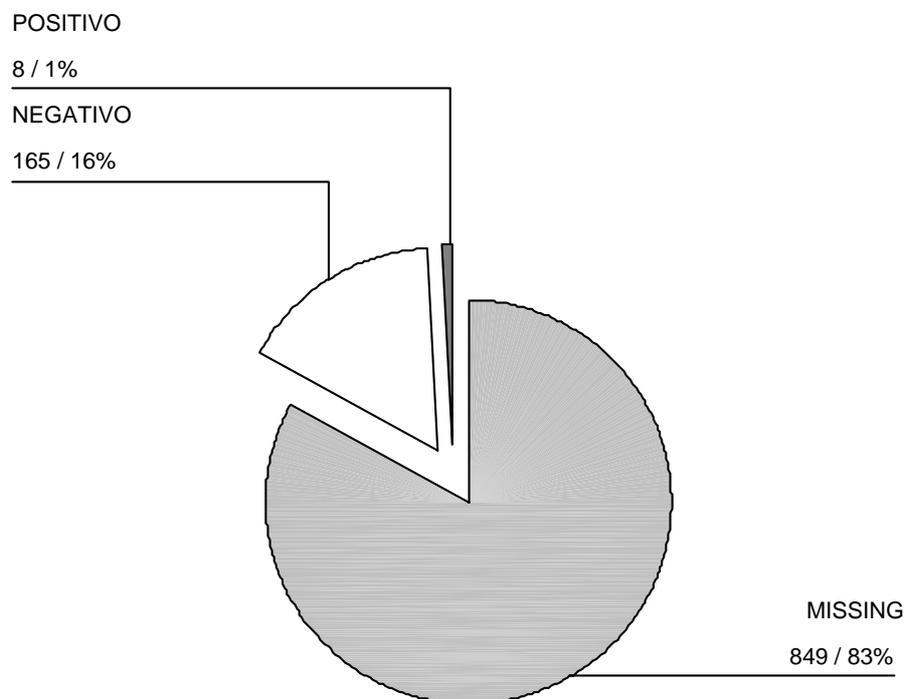
	ALCOHOL	N	MEDIA	DE	p
GOT	NO CONSUMO	613	18,8	7,3	0,12
	CONSUMO	138	19,9	8,0	
GPT	NO CONSUMO	613	17,4	13,3	0,07
	CONSUMO	137	19,7	14,9	
GGT	NO CONSUMO	544	15,9	16,4	0,10
	CONSUMO	120	20,3	28,4	

Hay que destacar que la transaminasa GGT, la que se supone más sensible al consumo de alcohol, no aparece significativa en nuestra muestra, mientras que las GPT sería un mejor indicador.

#### IV. 1. 10. VIRUS DE LA HEPATITIS C

El control de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C no se hace de rutina en un reconocimiento médico preventivo, ya que no se dispone de vacuna frente a esta patología infecciosa. Debido a este motivo, sólo se disponía de esta serología en un 16,9% de toda la muestra. Tan sólo 8 sujetos eran positivos para el virus de la hepatitis C.

**Figura 16. Distribución del VHC**



Si obviamos los valores perdidos o “missings” la distribución de la seroprevalencia del VHC queda reflejada en la siguiente tabla:

Tabla 26. Porcentaje del VHC

VHC	Frecuencia	Porcentaje %
<b>NEGATIVO</b>	165	95,4
<b>POSITIVO</b>	8	4,6
<b>Total</b>	173	100

Como se ha obtenido tan pocos casos de seropositividad al VHC, no se ha podido encontrar diferencias en cuanto al género ( $p=0,23$ ), edad ( $p=0,20$ ), categoría profesional comparando sanitario *versus* no sanitario ( $p=0,98$ ), IMC ( $p=0,24$ ), nivel de colesterol ( $p=0,47$ ), hábito tabáquico ( $p=0,71$ ), ingesta de fármacos ( $p=0,62$ ), consumo de alcohol ( $p=0,18$ ), nivel de GOT ( $p=0,10$ ), GPT ( $p=0,11$ ), ni GGT ( $p=0,83$ ).

#### IV. 1. 11. MARCA COMERCIAL DE VACUNA

A principios de la década de los 90 se sustituyó la vacuna plasmática frente al virus de la hepatitis B por la vacuna recombinante sintetizada por ingeniería genética para su uso en personal sanitario. Desde su inicio y hasta el mes de junio de 1997 todo el personal perteneciente a la plantilla del Hospital Universitario Dr. Peset y al Centro de Especialidades de Monteolivete fue vacunado en la Sección de Medicina Preventiva con la marca registrada Engerix B<sup>®</sup> de GSK (20  $\mu$ g en cada dosis). Desde ese momento y hasta el mes de junio de 1999, la vacuna empleada fue la de la marca Recombivax HB<sup>®</sup> de Aventis Pasteur MSD (10  $\mu$ g por dosis). En el último periodo de recogida de datos (desde julio a diciembre de 1999) se volvió a utilizar nuevamente la vacuna Engerix B<sup>®</sup> de GSK. La marca de vacuna administrada obedeció únicamente a criterios de temporalidad.

El 85,8% de la muestra fue inmunizada con Engerix B<sup>®</sup> exclusivamente, un 10,3% del personal recibió Recombivax HB<sup>®</sup>, mientras que a un 3,9% de los casos se les administró una pauta combinada de las dos marcas registradas, en función del periodo en el que fueron inmunizados. Existían dos posibilidades: recibir una dosis de Engerix B<sup>®</sup> y dos dosis de Recombivax HB<sup>®</sup> o recibir dos dosis de Engerix B<sup>®</sup> más una dosis de Recombivax HB<sup>®</sup>. La marca de vacuna administrada fue recogida en todos los registros (n=1022).

**Tabla 27. Marca registrada de la vacuna del VHB**

TIPO DE VACUNA	Frecuencia	Porcentaje %
ENGERIX B <sup>®</sup>	877	85,8
RECOMBIVAX HB <sup>®</sup>	105	10,3
MIXTA	40	3,9
<b>Total</b>	1022	100

#### IV. 1. 12. ANTICUERPOS DE SUPERFICIE FRENTE AL VHB

Todos los trabajadores incluidos en dicho estudio tenían un control prevacunal negativo para el AgHBs, el antiHBs y el antiHBc antes del inicio de la vacunación. A todos, además, se les determinó el nivel de anticuerpos antiHBs alcanzados entre uno y cuatro meses después de haber recibido la tercera dosis de la pauta completa de vacunación que se efectuó de media 54,7 días después de la última dosis.

Según los criterios aceptados a nivel mundial, una respuesta igual o superior a 10 mUI/ml se considera protectora o inmunizante frente al virus de la hepatitis B, mientras que aquellos con niveles de antiHBs por debajo de 10 mUI/ml se les considera “no respondedores” a la inmunización.

En nuestra muestra, de los 1022 sujetos estudiados, 966 tuvieron una respuesta inmunizante, es decir igual o superior a 10 mUI/ml en el control postvacunal, lo que representa una tasa de seroconversión del 94,5%; mientras que en los 56 casos restantes, la respuesta fue insuficiente o nula (5,5%) y se clasificaron como “no respondedores”.

Esta variable, respuesta a la vacunación en el control postvacunal, se analizará más detalladamente al relacionarla con cada uno de los factores pronósticos de la respuesta en el análisis bivariante y, posteriormente, en el multivariante (regresión logística).

**Tabla 28. Porcentaje de seroconversión**

antiHBs	Frecuencia	Porcentaje %
≥ 10 mUI/ml	966	94,5
< 10 mUI/ml	56	5,5
<b>Total</b>	1022	100

La cifra de 10 mUI/ml de anticuerpos de superficie es el punto de corte aceptado unánimemente para separar a los respondedores de los “no respondedores” y se denomina *seroconversión*.

Pero algunos autores estiman que para garantizar una protección eficaz frente al VHB es necesario presentar una titulación de anticuerpos de al menos 100 mUI/ml, pues, según los mismos, esa cantidad es la mínima imprescindible que garantiza niveles protectores un año después de terminar la vacunación<sup>7</sup>. El valor de 100 mUI/ml marcaría el límite a partir de cuyo valor se considera que la respuesta a la vacuna ha sido buena, también denominada *seroprotección*, mientras que entre 10 y 99 mUI/ml se considera una pobre o baja respuesta. Al realizar esta división, en nuestra muestra, en 871 de los vacunados, la titulación de anticuerpos fue superior a 100 mUI/ml, lo que se

considera una buena inmunización, es decir, más del 85% de los sujetos inmunizados consiguieron tras el primer control una respuesta adecuada, frente a cerca del 15% restante (n=151) que serían calificados como “respondedores pobres o hiporrespondedores” o “no respondedores”<sup>56,144</sup>.

**Tabla 29. Porcentaje de seroprotección**

<b>antiHBs</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>≥ 100 mUI/ml</b>	871	85,2
<b>&lt; 100 mUI/ml</b>	151	14,8
<b>Total</b>	1022	100

**Tabla 30. Porcentaje de seroprotección (2)**

<b>antiHBs</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Respuesta inmunizante: ≥ 100 mUI/ml</b>	871	85,2
<b>Respuesta pobre: 99-10 mUI/ml</b>	95	9,3
<b>Sin respuesta: &lt; 10 mUI/ml</b>	56	5,5
<b>Total</b>	1022	100

#### IV. 1. 13. DOSIS DE REFUERZO O BOOSTER

Actualmente las recomendaciones frente a un trabajador sanitario que no responde ante una primera pauta estándar de vacunación frente a la hepatitis B con tres dosis, consisten en la administración de una nueva pauta completa con tres dosis más.

56 trabajadores de los 1022 inmunizados en el periodo de estudio fueron catalogados como “no respondedores” tras el análisis postvacunal. A todos les fue ofrecida una dosis extra de vacuna para intentar obtener valores inmunizantes de anticuerpos de superficie. 47 trabajadores aceptaron la cuarta dosis adicional, también denominada booster. A 42 de estos 47 sujetos que no respondieron tras la pauta estándar y que les fue administrada otra dosis suplementaria, se les determinó nuevamente los anticuerpos antiHBs.

El 28,6% (12 de 42) consiguieron un nivel de antiHBs iguales o superiores a 10 mUI/ml, mientras que el 71,4% restante (30 de un total de 42) se mantuvo como “no respondedor”. Sólo 3 personas (7,1%) de los que obtuvieron una respuesta inmunizante, alcanzaron niveles de antiHBs superiores a 100 mUI/ml.

**Tabla 31. Respuesta a la dosis de refuerzo**

<b>antiHBs</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Respuesta inmunizante: <math>\geq</math> 100 mUI/ml</b>	3	7,1
<b>Respuesta pobre: 99-10 mUI/ml</b>	9	21,4
<b>Sin respuesta: <math>&lt;</math> 10 mUI/ml</b>	30	71,4
<b>Total</b>	42	100

#### IV. 1. 14. EVOLUCIÓN DE LOS ANTICUERPOS DE SUPERFICIE DEL VHB

De los 1022 trabajadores incluidos en la muestra, 966 tuvieron una respuesta inmunizante, mientras que los 56 restantes fueron catalogados como “no respondedores” y a 47 de estos se les administró una cuarta dosis de refuerzo.

Se realizó un segundo control vacunal a 261 empleados de los 966 que habían superado el nivel de 10 mUI/ml en el primer control postvacunal de antiHBs. A los 705 trabajadores restantes no se les volvió a determinar el nivel de antiHBs en suero. Estas determinaciones no estaban programadas en el protocolo de inmunización, a excepción del primer control que se realizaba aproximadamente a los 30 días de haber sido administrada la tercera dosis de vacuna antihepatitis B.

Este segundo control se realizó entre 33 y 2976 días después de administrada la pauta completa de vacunación (media 1003,8 días; DE 571,5). Los resultados de antiHBs obtenidos fueron los siguientes:

**Tabla 32. Segundo control de antiHBs**

antiHBs	Frecuencia	Porcentaje %
≥ 100 mUI/ml	141	54,0
99-10 mUI/ml	83	31,8
< 10 mUI/ml	37	14,2
<b>Total</b>	261	100

Se realizó un tercer control vacunal a 45 empleados de los 224 que habían superado el nivel de 10 mUI/ml en el segundo control postvacunal de antiHBs. A los 179 trabajadores restantes no se les volvió a determinar el nivel de antiHBs en suero.

Este tercer control se realizó entre 533 y 2675 días después de administrada la pauta completa de vacunación (media 1501,4 días; DE 516,8). Los resultados de antiHBs obtenidos fueron los siguientes:

**Tabla 33. Tercer control de antiHBs**

antiHBs	Frecuencia	Porcentaje %
$\geq 100$ mUI/ml	29	64,4
99-10 mUI/ml	15	33,3
< 10 mUI/ml	1	2,2
<b>Total</b>	45	100

Se realizó un cuarto control vacunal a 10 empleados de los 44 que habían superado el nivel de 10 mUI/ml en el tercer control postvacunal de antiHBs. A los 34 trabajadores restantes no se les volvió a determinar el nivel de antiHBs en suero. Este cuarto control se realizó entre 717 y 2485 días después de administrada la pauta completa de vacunación (media 1772,8 días; DE 589,3).

Los resultados de antiHBs obtenidos fueron los siguientes:

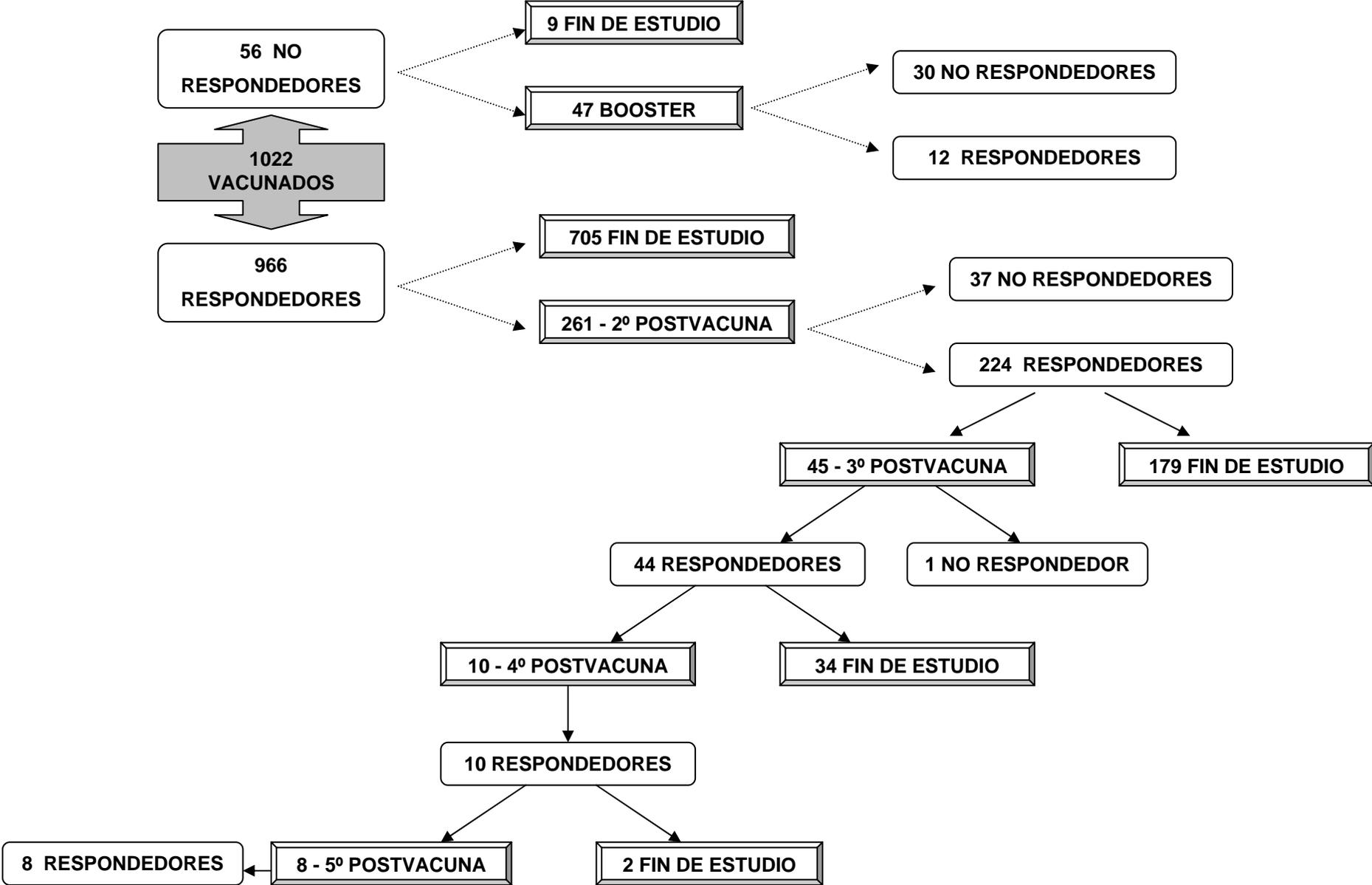
**Tabla 34. Cuarto control de antiHBs**

antiHBs	Frecuencia	Porcentaje %
$\geq 100$ mUI/ml	7	70
99-10 mUI/ml	3	30
<b>Total</b>	10	100

A 2 trabajadores se les realizó un quinto control de antiHBs sin haber recibido ninguna dosis booster tras la primovacunación. Ambos obtuvieron niveles de antiHBs comprendidos entre 10 y 99 mUI/ml. Este quinto control se realizó a los 1085 y 2871 días después de administrada la pauta completa de vacunación (media 1978 días; DE 1269,9).

En la siguiente figura se resume la evolución de la muestra a lo largo de todo el seguimiento en función de si se les ha efectuado otros controles postvacunales y de si existían niveles de antiHBs detectables en suero.

Figura 17. Diagrama de flujo de la evolución de la muestra vacunada



Todo el análisis descriptivo se resume en la siguiente tabla:

**Tabla 35. Descripción de la cohorte de trabajadores sanitarios vacunados frente al virus de la hepatitis B en la Sección de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia**

<b>SEXO</b>	
Varones	187 (18,3%)
Mujeres	835 (81,7%)
<b>EDAD</b>	33,0 (9,26)*
≤ 40 años	767 (75,2%)
> 40 años	253 (24,8%)
<b>CATEGORÍA PROFESIONAL</b>	
DUE	198 (19,4%)
Auxiliar de enfermería	366 (35,8%)
Médico	52 (5,1%)
MIR	86 (8,4%)
Celador	112 (11,0%)
Limpieza/Lavandería	55 (5,4%)
Administrativo	41 (4,0%)
Cocina	17 (1,7%)
Mantenimiento	22 (2,2%)
Otros	72 (7,1%)
<b>IMC</b>	24,24 (4,14)**
≤ 25	505 (66,7%)
25,1-30	195 (25,8%)
>30	57 (7,5%)

<b>COLESTEROL</b>	189,73 (39,48)**
≤ 175 mg/dl	226 (38,2%)
175,1-210 mg/dl	209 (35,4%)
>210 mg/dl	156 (26,4%)
<b>GOT (U/l)</b>	19,02 (7,25)**
<b>GPT (U/l)</b>	17,71 (13,32)**
<b>GGT (U/l)</b>	16,66 (18,73)**
<b>HÁBITO TABÁQUICO ***</b>	
Fumadores	391 (45,3%)
No fumadores	473 (54,7%)
<b>ALCOHOL ***</b>	
Consumo ocasional o regular	158 (19,6%)
No consumo	647 (80,4%)
<b>MEDICACIÓN***</b>	
Consumo de fármacos	168 (28,6%)
No consumo	420 (71,4%)
<b>VHC</b>	
Positivo	8 (4,6%)
Negativo	165 (95,4%)
<b>MARCA DE VACUNA</b>	
Engerix B®	887 (85,8%)
Recombivax HB®	105 (10,3%)
Pauta Mixta	40 (3,9%)

\* Mediana (DE)

\*\* Media (DE)

\*\*\* Referido por el trabajador en el reconocimiento más cercano a la vacunación

## IV. 2. ANÁLISIS BIVARIANTE

### IV. 2. 1. RESPUESTA DE antiHBs SUPERIOR O INFERIOR A 10 mUI/ml

Para la comparación de las distintas variables a estudio entre los respondedores y “no respondedores” se aplicó la prueba t de Student cuando las variables eran cuantitativas y la prueba de  $\chi^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher cuando eran cualitativas.

En relación con la edad, se aprecia una relación inversa entre dicha variable y la tasa de seroconversión. Así, el 96,2% de los individuos con 40 años o menos, desarrollaron antiHBs y sólo lo hicieron el 89,3% de los mayores de dicha edad ( $p=0,000$ ). De esa forma, el grupo con buena respuesta era por término medio 6,46 años más joven con un intervalo de confianza al 95% de 3,18 a 9,75. A mayor edad, más probabilidad tenían los trabajadores del Hospital de no responder a la vacunación.

La diferencia de medias entre respondedores y “no respondedores”, por tanto, no se explica por variabilidad aleatoria, aunque pueden existir otras variables (factores de confusión) responsables de la asociación observada.

La media de edad de ambos sexos no difería desde el punto de vista estadístico.

**Tabla 36. Seroconversión según la edad**

antiHBs	EDAD		p
	> 40 AÑOS (%)	≤ 40 AÑOS (%)	
≥ 10 mUI/ml	226 (89,3)	738 (96,2)	<b>0,000</b>
< 10 mUI/ml	27 (10,7)	29 (3,8)	
<b>Total</b>	253	767	

Tabla 37. Edad media según la seroconversión

antiHBs	N	EDAD MEDIA (años)	p
≥ 10 mUI/ml	964	34,3	<b>0,000</b>
< 10 mUI/ml	56	40,7	

Al analizar la respuesta en función del sexo, se observa seroconversión en el 95,9% de las mujeres y tan sólo en el 88,8% de los varones ( $p < 0,001$ ). Parece ser, pues, que el ser varón determina una mala respuesta inmunitaria a la vacunación frente al VHB en nuestra muestra. El grupo de los hombres presentó un 11,2% de “no respondedores”, es decir, un 7% más que el grupo de mujeres.

La odds ratio (OR) de responder a la vacuna antihepatitis B entre las mujeres frente a los hombres es de 2,89, con un intervalo de confianza al 95% de 1,64 a 5,09, lo que indica que las mujeres tienen significativamente aumentada la probabilidad de responder positivamente a la inmunización.

Tabla 38. Seroconversión según el género

antiHBs	SEXO		p
	MUJERES (%)	HOMBRES (%)	
≥ 10 mUI/ml	800 (95,8)	166 (88,8)	<b>0,000</b>
< 10 mUI/ml	35 (4,2)	21 (11,2)	
<b>Total</b>	<b>835</b>	<b>187</b>	

En la recogida de datos se ha clasificado la categoría profesional en diez grupos diferentes (FEA, MIR, DUE, auxiliar de clínica, celador, personal de limpieza, lavandería, administrativo, cocina, mantenimiento y otros), pero este número de categorías resulta excesivo a la hora de realizar el análisis bivariante. Por eso se ha preferido analizar la respuesta a la vacuna en función de la pertenencia al colectivo sanitario o no sanitario. En el colectivo de personal no sanitario (celadores, personal de limpieza, lavandería, mantenimiento, cocina administrativo y otros) existe un 8,1% de “no respondedores” a la vacuna, es decir, con antiHBs inferior a 10 mUI/ml, frente a un 4,3% en el colectivo de personal propiamente sanitario (médicos y personal de enfermería) con significación estadística ( $p=0,012$ ).

También se ha calculado la odds ratio de tener una respuesta de antiHBs igual o superior a 10 mUI/ml comparando personal sanitario frente a no sanitario: OR=1,98, con un intervalo de confianza al 95% de 1,15 a 3,41.

**Tabla 39. Seroconversión según la categoría profesional**

	SANITARIOS		p
antiHBs	SI (%)	NO (%)	
≥ 10 mUI/ml	672 (95,7)	294 (91,9)	<b>0,012</b>
< 10 mUI/ml	30 (4,3)	26 (8,1)	
<b>Total</b>	702	320	

En el análisis bivariante, el índice de masa corporal resultó ser un factor pronóstico de mala respuesta a la vacunación. Así, los trabajadores “no respondedores” tenían un IMC medio cercano a 28 Kg/m<sup>2</sup>, frente a los 24 Kg/m<sup>2</sup> que como media tenían los sujetos respondedores. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas cuando la variable cuantitativa fue analizada mediante la prueba t de Student para muestras independientes

( $p=0,001$ ), de la misma forma que cuando se analizó la variable distribuida en 3 categorías a través de la  $\chi^2$  de Pearson ( $p=0,000$ ). En los individuos con un IMC superior a 30 la respuesta a la vacuna fue del 80,7% frente al 96,2% de aquellos con un peso adecuado (IMC igual o inferior a 25).

**Tabla 40. Seroconversión según el IMC**

	IMC			p
antiHBs	≤ 25 (%)	25,1-30 (%)	> 30 (%)	
≥ 10 mUI/ml	486 (96,2)	182 (93,3)	46 (80,7)	0,000
< 10 mUI/ml	19 (3,8)	13 (6,7)	11 (19,3)	
<b>Total</b>	505	195	57	

**Tabla 41. IMC medio según la seroconversión**

antiHBs	N	IMC MEDIO (Kg/m <sup>2</sup> )	p
≥ 10 mUI/ml	714	24,0	0,001
< 10 mUI/ml	43	27,9	

Los niveles de colesterol de ambos grupos no fueron significativamente diferentes situándose dentro de los límites que se consideran normales, aunque la media de colesterol fue unos 9 mg/dl superior en el grupo que no presentó inmunidad frente a la vacuna ( $p=0,176$ ). El estimador puntual de la diferencia de medias del nivel de colesterol en sangre entre los respondedores y los “no respondedores” es de 9,08 mg/dl (los “no respondedores” a la vacuna tienen niveles de colesterol más elevados) con un intervalo de confianza de [-4,08 a 22,23] y un valor de p bilateral de 0,176.

Se obtuvo el mismo resultado cuando la variable colesterol fue analizada en tres categorías, y aunque la p fue superior al límite de significación estadística ( $p=0,112$ ), el grupo con niveles de colesterol más bajo (menor o igual a 175 mg/dl) respondió a la vacuna en un 95,6% de los casos, mientras que aquellos con niveles superiores a 210 mg/dl sólo respondieron en un 90,4%. Esta variable está relacionada con el IMC y el tabaquismo, por lo que para evitar cualquier efecto de confusión deberá ser controlada a través del análisis multivariante.

**Tabla 42. Seroconversión según el colesterol en sangre**

	COLESTEROL			p
antiHBs	≤ 175 mg/dl (%)	175,1-210 mg/dl (%)	> 210 mg/dl (%)	<b>0,112</b>
≥ 10 mUI/ml	216 (95,6)	197 (94,3)	141 (90,4)	
< 10 mUI/ml	10 (4,4)	12 (5,7)	15 (9,6)	
<b>Total</b>	226	209	156	

**Tabla 43. Colesterol medio según la seroconversión**

antiHBs	N	COLESTEROL MEDIO (mg/dl)	p
≥ 10 mUI/ml	554	189,2	<b>0,176</b>
< 10 mUI/ml	37	198,2	

El nivel de transaminasas séricas (GOT, GPT y GGT) era superior en el grupo de “no respuesta” a la vacuna, aunque las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas para la GOT y la GPT ( $p$  igual a 0,055 y 0,006 respectivamente).

Los “no respondedores” tienen un nivel de GOT sérica 3,3 U/l por término medio superior a los respondedores, con un intervalo de confianza de [-0,08 a 6,75]. Esta diferencia se encuentra en el límite de la significación estadística ( $p=0,055$ ).

Los “no respondedores” tienen un nivel de GPT sérica 5,7 U/l por término medio superior a los respondedores, con un intervalo de confianza de 1,61 a 9,76. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p=0,006$ ).

Los “no respondedores” tienen un nivel de GGT sérica 10,4 U/l por término medio superior a los respondedores, con un intervalo de confianza de -2,17 a 22,96. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,102$ ).

Cuando se dividieron en tres categorías los valores de cada una de estas enzimas y se analizaron como variables categóricas a través de la prueba de la  $\chi^2$ , se halló asociación significativa ( $p<0,05$ ) para todas ellas, encontrándose peores respuestas a la vacuna en los grupos con valores de transaminasas hepáticas más elevadas.

Tabla 44. Seroconversión según el nivel de GOT

	GOT			p
antiHBs	≤ 16 U/l (%)	16,1-35 U/l (%)	> 35 U/l (%)	0,048
≥ 10 mUI/ml	313 (95,7)	487 (94,9)	14 (82,4)	
< 10 mUI/ml	14 (4,3)	26 (5,1)	3 (17,6)	
<b>Total</b>	327	513	17	

Tabla 45. Seroconversión según el nivel de GPT

	GPT			p
antiHBs	≤ 14 U/l (%)	14,1-35 U/l (%)	> 35 U/l (%)	0,003
≥ 10 mUI/ml	416 (97,2)	344 (93,5)	53 (88,3)	
< 10 mUI/ml	12 (2,8)	24 (6,5)	7 (11,7)	
<b>Total</b>	428	368	60	

Tabla 46. Seroconversión según el nivel de GGT

	GGT			p
antiHBs	≤ 12 U/l (%)	12,1-35 U/l (%)	> 35 U/l (%)	0,001
≥ 10 mUI/ml	363 (96,8)	320 (93,6)	29 (82,9)	
< 10 mUI/ml	12 (3,2)	22 (6,4)	6 (17,1)	
<b>Total</b>	375	342	35	

Tabla 47. Transaminasas medias según la seroconversión

antiHBs	N	GOT MEDIA (U/l)	p
≥ 10 mUI/ml	814	18,9	<b>0,055</b>
< 10 mUI/ml	43	22,2	
antiHBs	N	GPT MEDIA (U/l)	p
≥ 10 mUI/ml	813	17,4	<b>0,006</b>
< 10 mUI/ml	43	23,1	
antiHBs	N	GGT MEDIA (U/l)	p
≥ 10 mUI/ml	712	16,1	<b>0,102</b>
< 10 mUI/ml	40	26,5	

La proporción de fumadores no fue significativamente diferente entre “respondedores” y “no respondedores”, ni tampoco entre las distintas categorías de fumadores. La OR de “no respuesta” comparando fumadores frente a no fumadores fue de 1,48, con un intervalo de confianza al 95% de 0,81 a 2,72.

Sin embargo, cuando se analizó el número de cigarrillos fumados al día de forma cuantitativa, se hallaron diferencias prácticamente significativas ( $p=0,067$ ), y así el grupo “no respondedor” consumía una media de 9,14 cigarrillos al día, frente a los 5,82 cigarrillos que como media fumaba diariamente el grupo que respondía bien a la inmunización frente al VHB. El estimador puntual de la diferencia de medias del número de cigarrillos fumados al día es de 3,31, con un intervalo de confianza de [-0,25; 6,87].

Tabla 48. Seroconversión según sean o no fumadores

antiHBs	FUMADORES		p
	SI (%)	NO (%)	
≥ 10 mUI/ml	367 (93,9)	453 (95,8)	0,204
< 10 mUI/ml	24 (6,1)	20 (4,2)	
<b>Total</b>	391	473	

Tabla 49. Número de cigarrillos consumidos al día según la seroconversión

antiHBs	N	CIGARRILLOS/DÍA	p
≥ 10 mUI/ml	820	5,82	0,067
< 10 mUI/ml	44	9,14	

El antecedente de consumo de cualquier fármaco durante el periodo de vacunación no parece estar relacionado con la seroconversión vacunal (p=0,391).

Tabla 50. Seroconversión según consuman o no medicamentos

antiHBs	CONSUMO DE FÁRMACOS		p
	SI (%)	NO (%)	
≥ 10 mUI/ml	162 (96,4)	398 (94,8)	0,391
< 10 mUI/ml	6 (3,6)	22 (5,2)	
<b>Total</b>	168	420	

Se consideró que existía consumo de alcohol cuando el trabajador sanitario admitía ingerir cualquier cantidad y, en este grupo, los resultados obtenidos mostraron una peor respuesta inmunitaria a la vacuna (un 92,4% de seroconversión frente al 95,5% en el grupo que no consumía nunca), pero sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,111$ ).

**Tabla 51. Seroconversión según consuman o no alcohol**

antiHBs	CONSUMO DE ALCOHOL		p
	SI (%)	NO (%)	
≥ 10 mUI/ml	146 (92,4)	618 (95,5)	0,111
< 10 mUI/ml	12 (7,6)	29 (4,5)	
<b>Total</b>	158	647	

Algunos autores apuntan que la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) podría inducir una peor respuesta a la vacuna de la hepatitis B (373). Como en la Sección de Medicina Preventiva, la serología del VHC no se hacía de forma sistemática a todos los trabajadores, sólo constaba este dato en un 16,9% de la muestra con una prevalencia del 4,6% (8 personas con anticuerpos frente al VHC positivos de un total de 173). Cuando se analizó esta variable en función de la respuesta vacunal, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, aunque la proporción de respuesta insuficiente fue mayor en el grupo seropositivo (25%). El valor de p se ha obtenido del test exacto de Fisher.

Tabla 52. Seroconversión según el VHC

antiHBs	VHC		p
	POSITIVO (%)	NEGATIVO (%)	
≥ 10 mUI/ml	6 (75,0)	153 (92,7)	<b>0,129</b>
< 10 mUI/ml	2 (25,0)	12 (7,3)	
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>165</b>	

Como ya se ha expuesto con anterioridad, en función del momento en que el trabajador fue vacunado, recibió una marca comercial de vacuna recombinante u otra, e incluso una pauta mixta con Engerix B<sup>®</sup> y Recombivax HB<sup>®</sup>. Los resultados obtenidos en la seroconversión fueron similares para las dos clases de vacunas (p=0,269).

Tabla 53. Seroconversión según la marca de vacuna

antiHBs	VACUNA			p
	ENGERIX B <sup>®</sup>	RECOMBIVAX HB <sup>®</sup>	MIXTA	
≥ 10 mUI/ml	828 (94,4)	98(93,3)	40 (100,0)	<b>0,269</b>
< 10 mUI/ml	49 (5,6)	7 (6,7)	0 (0,0)	
<b>Total</b>	<b>877</b>	<b>105</b>	<b>40</b>	

El resumen de los resultados obtenidos se detalla a continuación en la Tabla 54.

**Tabla 54. Distribución de la respuesta a la vacuna de la Hepatitis B según diferentes factores pronósticos - Análisis Bivariante**

Variable	Sí respuesta*	No respuesta**	p
<b>EDAD</b>			0,000
≤ 40 años	738 (96,2%)	29 (3,8%)	
> 40 años	226 (89,3%)	27 (10,7%)	
<b>SEXO</b>			0,000
Varón	166 (88,8%)	21 (11,2 %)	
Mujer	800 (95,8%)	35 (4,2%)	
<b>CAT. PROFESIONAL</b>			0,094
DUE	189 (95,5%)	9 (4,5%)	
Aux. enfermería	350 (95,6%)	16 (4,4%)	
Médico	48 (92,3%)	4 (7,7%)	
MIR	85 (98,8%)	1 (1,2%)	
Celador	100 (89,3%)	12 (10,7%)	
Limpieza/Lavandería	51 (92,7%)	4 (7,3%)	
Administrativo	40 (97,6%)	1 (2,4%)	
Cocina	16 (94,1%)	1 (5,9%)	
Mantenimiento	19 (86,4%)	3 (13,6%)	
Otros	67 (93,1%)	5 (6,9%)	

Variable	Sí respuesta*	No respuesta**	p
<b>IMC</b>			0,000
≤ 25	486 (96,2%)	19 (3,8%)	
26-30	182 (93,3%)	13 (6,7%)	
>30	46 (80,7%)	11 (19,3%)	
<b>COLESTEROL</b>			0,112
≤ 175 mg/dl	216 (95,6%)	10 (4,4%)	
176-210 mg/dl	197 (94,3%)	12 (5,7%)	
> 210 mg/dl	141 (90,4%)	15 (9,6%)	
<b>GOT (U/l)***</b>	18,9 (7,0)	22,2 (11,0)	0,055
<b>GPT (U/l)***</b>	17,4 (13,3)	23,1 (13,7)	0,006
<b>GGT (U/l)***</b>	16,1 (16,8)	26,5 (39,1)	0,102
<b>TABACO</b>			0,128
No fumador	453 (95,8%)	20 (4,2%)	
1-9 cig/día	104 (97,2%)	3 (2,8%)	
10-19 cig/día	158 (93,5%)	11 (6,5%)	
≥ 20 cig/día	105 (91,3%)	10 (8,7%)	
<b>MEDICACIÓN</b>			0,391
Consumo de fármacos	162 (96,4%)	6 (3,6%)	
No consumo	398 (94,8%)	22 (5,2%)	
<b>ALCOHOL</b>			0,111
Consumo ocasional/regular	146 (92,4%)	12 (7,6%)	
No consumo	618 (95,5%)	29 (4,5%)	

Variable	Sí respuesta*	No respuesta**	p
<b>VHC</b>			0,129
Positivo	6 (75%)	2 (25%)	
Negativo	153 (92,7%)	12 (7,3%)	
<b>TIPO DE VACUNA</b>			0,269
Engerix B®	828 (94,4%)	49 (5,6%)	
Recombivax HB®	98 (93,3%)	7 (6,7%)	
Mixta	40 (100%)	0	

\* antiHBs  $\geq$  10 mUI/ml

\*\* antiHBs < 10 mUI/ml

\*\*\* Media (DE)

#### IV. 2. 2. RESPUESTA DE antiHBs SUPERIOR O INFERIOR A 100 mUI/ml

Como ya se ha mencionado con anterioridad, algunos autores mantienen que una respuesta adecuada debe considerarse sólo cuando se superen las 100 mUI/ml de anticuerpos antiHBs, siendo esta cantidad la mínima imprescindible que garantiza niveles protectores un año después de terminar la vacunación, lo que ha recibido el nombre de “**seroprotección**”<sup>7</sup>.

En nuestro estudio, también hemos analizado todos los posibles factores pronósticos en función de haber obtenido una respuesta inicial de anticuerpos superior o inferior a las 100 mUI/ml.

En el análisis bivariante cuando se analizaba la respuesta superior o inferior a 100 mUI/ml de antiHBs, se encontró significación estadística ( $p < 0,05$ ) en las variables sexo, edad, categoría profesional, índice de masa corporal, consumo de tabaco y nivel de enzimas hepáticas. Se encontró una menor probabilidad de obtener valores de antiHBs iguales o superiores a 100 mUI/ml en el control postvacunal en los varones, de mayor edad, pertenecientes al grupo no sanitario, con un IMC más elevado, fumadores y con niveles de GOT y GPT superiores a la media.

Sin embargo, la variable nivel de colesterol sérico, que no alcanzaba la significación estadística cuando se valoraba en función de la seroconversión, si lo hace cuando estudiamos la seroprotección o respuesta a la primovacunación igual o superior a 100 mUI/ml de antiHBs. De modo que el grupo con una respuesta inicial por debajo de 100 mUI/ml tenía unos niveles de colesterol unas 15 mg/dl más elevados que el grupo que superaba esa cifra de anticuerpos ( $p = 0,005$ ). El grupo con niveles de colesterol inferiores a la media (menor o igual a 190 mg/dl) alcanzó la seroprotección en un 87,8% de los casos, mientras que aquellos con niveles superiores a 190 mg/dl sólo lo hicieron en un 78,3%.

Hay que destacar que la marca de vacuna administrada (Engerix B<sup>®</sup> *versus* Recombivax HB<sup>®</sup>) sí puede influir en el título máximo de anticuerpos de superficie alcanzados tras la primovacunación, aunque no en la seroconversión global. Según los resultados obtenidos en este análisis, los sujetos vacunados con Engerix B<sup>®</sup> exclusivamente tendrían una mayor probabilidad de alcanzar niveles superiores a 100 mUI/ml en un primer control (86,8%) frente al 75,2% que lo habrían conseguido tras haber sido vacunados con Recombivax HB<sup>®</sup> (p=0,003). La pauta mixta ofrece un porcentaje intermedio (77,5%). Es preciso tener en cuenta que cada dosis de vacuna Engerix B<sup>®</sup> contiene 20 µg de AgHBs, frente a los 10 µg que contiene Recombivax HB<sup>®</sup>.

El resto de variables analizadas (consumo de medicamentos, alcohol e infección por el VHC) no influían significativamente en la seroprotección tras la vacuna, de la misma forma que tampoco lo hacían sobre la seroconversión, aunque es necesario tener en cuenta que en estas tres variables analizadas el tamaño de la muestra ha sido inferior, debido al elevado número de valores perdidos (n igual a 588, 805 y 173 respectivamente).

**Tabla 55. Seroprotección según diferentes factores pronósticos - Análisis bivariante de las variables categóricas**

<b>Variable</b>	<b>Sí respuesta * (%)</b>	<b>No respuesta ** (%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC al 95%</b>	<b>p</b>
<b>EDAD</b>					
≤ 40 años	682 (88,9)	85 (11,1)	2,83	1,98 - 4,06	0,000
> 40 años	187 (73,9)	66 (26,1)			
<b>SEXO</b>					
Mujer	733 (87,8)	102 (12,2)	2,55	1,73 - 3,75	0,000
Varón	138 (73,8)	49 (26,2)			
<b>CAT. PROFESIONAL</b>					
Sanitario	612 (87,2)	90 (12,8)	1,60	1,12 - 2,29	0,009
No sanitario	259 (80,9)	61 (19,1)			
<b>IMC/OBESIDAD</b>					
≤ 30	609 (87,0)	91 (13,0)	2,84	1,55 - 5,23	0,000
> 30	40 (70,2)	17 (29,8)			
<b>COLESTEROL</b>					
≤ 190 mg/dl	228 (87,8)	40 (12,2)	1,99	1,28 - 3,10	0,002
> 190 mg/dl	206 (78,3)	57 (21,7)			
<b>FUMADOR</b>					
No fumador	417 (88,2)	56 (11,8)	1,43	0,97 - 2,11	0,070
Fumador	328 (83,9)	63 (16,1)			

Variable	Sí respuesta * (%)	No respuesta ** (%)	OR	IC al 95%	p
<b>MEDICACIÓN</b>					
No consumo	364 (86,7)	56 (13,3)	1,03	0,61 - 1,74	0,909
Consumo	145 (86,3)	23 (13,7)			
<b>ALCOHOL</b>					
No consumo	567 (87,6)	80 (12,4)	1,40	0,86 - 2,26	0,173
Consumo	132 (83,5)	26 (16,5)			
<b>VHC</b>					
Negativo	131 (79,4)	34 (20,6)	2,31	0,53 - 10,16	0,370"
Positivo	5 (62,5)	3 (37,5)			
<b>TIPO DE VACUNA</b>					
Engerix B <sup>®</sup>	761 (86,8)	116 (13,2)		-	
Recombivax HB <sup>®</sup>	79 (75,2)	26 (24,8)	2,16	1,33 - 3,50	0,003
Mixta	31 (77,5)	9 (22,5)	1,90	0,88 - 4,10	

\* antiHBs  $\geq$  100 mUI/ml

\*\* antiHBs < 100 mUI/ml

" Test exacto de Fisher

**Tabla 56. Seroprotección según diferentes factores pronósticos - Análisis bivariante de las variables cuantitativas**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Diferen. Medias</b>	<b>IC al 95%</b>	<b>p</b>
<b>EDAD</b>						
< 100 mUI/ml	151	39,5	10,4	5,8	4,0 ; 7,5	0,000
≥ 100 mUI/ml	869	33,8	8,8			
<b>IMC</b>						
< 100 mUI/ml	108	25,9	5,6	1,9	0,8 ; 3,0	0,001
≥ 100 mUI/ml	649	24,0	3,8			
<b>COLESTEROL</b>						
< 100 mUI/ml	97	202,6	50,1	15,3	4,8 ; 25,9	0,005
≥ 100 mUI/ml	494	187,2	36,6			
<b>CIGARRILLOS</b>						
< 100 mUI/ml	119	7,5	9,5	1,7	0,06 ; 3,3	0,042
≥ 100 mUI/ml	745	5,8	8,3			
<b>GOT</b>						
< 100 mUI/ml	114	20,4	8,5	1,6	-0,03 ; 3,3	0,054
≥ 100 mUI/ml	743	18,8	7,0			
<b>GPT</b>						
< 100 mUI/ml	114	20,1	11,6	2,7	0,08 ; 5,3	0,043
≥ 100 mUI/ml	742	17,4	13,5			
<b>GGT</b>						
< 100 mUI/ml	99	20,4	26,6	4,3	-1,2 ; 9,7	0,124
≥ 100 mUI/ml	653	16,1	17,2			

### IV. 3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El análisis de un estudio mediante el ajuste de una serie de modelos univariados raramente supone el análisis adecuado ya que las variables independientes con frecuencia se encuentran asociadas entre sí y pueden tener diferente distribución en los distintos niveles de la variable dependiente. Así, es frecuente la necesidad de tener en cuenta múltiples variables en el análisis para describir adecuadamente los datos.

Uno de los objetivos fundamentales de la realización de un análisis multivariado es ajustar estadísticamente el efecto estimado de cada variable por las diferencias en la distribución y las asociaciones entre variables. De esta forma en un modelo de regresión logística multivariado cada coeficiente estimado proporciona un estimador del logit ajustado por el resto de variables incluidas en el modelo.

Para eliminar la posibilidad de que una o más variables actúen como factores de confusión en el análisis univariante, se han utilizado técnicas de análisis multivariante como la regresión logística.

La presencia de confusión indica una distorsión en la medida de asociación entre una exposición y una enfermedad resultante del efecto de otra variable que a su vez se asocia con la exposición. En regresión logística, la detección del efecto de confusión se realiza al observar la variación en el estimador de la medida de asociación cuando se introduce en el modelo el potencial factor de confusión. El proceso de ajuste estadístico por los factores de confusión es adecuado siempre y cuando no exista interacción.

La evaluación de la interacción en regresión logística se realiza mediante la inclusión de un término que representa dicha interacción.

La regresión logística es un método de análisis multivariante que permite describir la relación entre una variable dependiente dicotómica y un conjunto de variables independientes. El propósito es calcular la probabilidad estimada de

ocurrencia de la enfermedad en función de las distintas combinaciones de los valores de las variables independientes.

Un modelo de regresión logística múltiple permite estimar simultáneamente el efecto de diversas variables sobre la probabilidad de ocurrencia del suceso a la vez que se controla estadísticamente la influencia de las variables incluidas sobre el efecto de cada una. Cada coeficiente estimado proporciona una estimación del efecto de una determinada variable ajustando por las restantes variables incluidas en el modelo.

El modelo logístico es muy popular porque la función logística, en la que se basa el modelo proporciona:

- Estimaciones que deben oscilar en el intervalo entre 0 y 1.
- Una descripción atractiva en forma de S del efecto combinado de varios factores de riesgo sobre el riesgo de padecer una enfermedad.

El estimador de odds ratio es el parámetro de interés habitualmente en un análisis de regresión logística<sup>141</sup>.

#### **IV. 3. 1. RESPUESTA DE antiHBs SUPERIOR O INFERIOR A 10 mUI/ml**

A través de un modelo multivariante de regresión logística se evaluó la asociación entre la probabilidad de desarrollar una respuesta inmunizante a la vacuna antihepatitis B y los posibles factores de riesgo, ajustando por los posibles factores de confusión y evaluando la presencia de interacciones. En nuestro estudio, la variable dependiente, antiHBs superior o inferior a 10 mUI/ml es dicotómica.

Entre las posibles variables predictoras, las que se asociaron de una forma significativa con el riesgo de desarrollar una respuesta no protectora fueron el género, la edad, el índice de masa corporal y el consumo de tabaco.

La edad, el IMC y el consumo de tabaco se agruparon en categorías tras comprobar que con ello se añadía más verosimilitud al modelo.

En la tabla 57 se resume la asociación encontrada en el modelo final de regresión logística para estas variables.

**Tabla 57. Variables predictoras de una respuesta no protectora (antiHBs < 10 mUI/ml) a la vacuna de la Hepatitis B - Modelo final de regresión logística**

VARIABLE	OR (IC 95%)
<u>Sexo</u>	
Mujer*	1
Varón	4,41 (2,22 – 8,77)
<u>Edad</u>	
40 años o menos*	1
Mayores de 40 años	3,06 (1,53 – 6,12)
<u>IMC</u>	
< = 25*	1
26 – 30	1,47 (0,68 – 3,21)
> 30	5,50 (2,26 – 13,41)
<u>Consumo de tabaco</u>	
No*	1
1 - 19 cig/día	1,81 (0,81 – 4,04)
20 cig/día ó más	3,23 (1,36 – 7,65)

\* Categoría de referencia

Con el análisis multivariante hemos identificado aquellos factores de riesgo que se asocian de forma independiente con la respuesta a la vacuna. El grado de asociación obtenida para cada factor es lo suficientemente importante como para descartar que estén confundidas por otras variables no analizadas. No obstante, no se puede descartar que variables como el sexo, la edad e incluso el IMC sean correlatos de otros factores responsables de una respuesta inadecuada a la vacunación como alteraciones de la inmunidad o factores genéticos<sup>31</sup>. A pesar de todo, una de las principales ventajas de este modelo es la de utilizar variables que pueden obtenerse fácilmente y a un coste reducido.

La variable categoría profesional (sanitario *versus* no sanitario) no ha resultado un factor pronóstico independiente tras el análisis multivariante, aunque sí lo era en el bivariante. Es preciso señalar que la población no sanitaria tenía más edad y comprendía una mayor proporción de varones.

Del mismo modo, los valores de enzimas hepáticas GOT y GPT tampoco aparecen como factores predictivos tras la regresión logística. El nivel medio de cualquiera de las tres enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT) era significativamente mayor en aquellos sujetos mayores de 40 años, varones y con un IMC superior a 30, lo que podría haber actuado como posibles factores de confusión.

Este modelo mostró una capacidad predictora moderada. El área bajo la curva ROC (curva de rendimiento diagnóstico) era 0,78 (IC al 95% 0,75 – 0,81). Esto significa una capacidad predictora mayor que el azar (Área = 0,5), aunque está algo lejos de un modelo de predicción perfecto (Área = 1).

## MODELO PREDICTIVO

La siguiente fórmula describe la forma matemática en la que se basa el modelo logístico:

$$P(X) = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

siendo Z una combinación lineal de las variables independientes del tipo

$$= \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \dots + \beta_k X_k$$

Vamos a utilizar los coeficientes  $\beta$  obtenidos en la regresión logística, para estimar la probabilidad de un sujeto de no responder a la vacuna de la hepatitis B.

### EJEMPLOS PRÁCTICOS:

A) Para una mujer de 24 años con un IMC de 22,75 y no fumadora:

$$\begin{aligned} P(X) &= 1 / \{ 1 + \exp - [ - 4,41 + 0 (\text{SEXO}) + 0 (\text{EDAD40}) + 0 (\text{CATIMC}) + 0 (\text{CATCIGA}) ] \} \\ &= 1 / \{ 1 + \exp - [ - 4,41 ] \} \\ &= 0,01198 \end{aligned}$$

B) Para una mujer de 51 años con un IMC de 28,3 y no fumadora:

$$\begin{aligned} P(X) &= 1 / \{ 1 + \exp - [ - 4,41 + 0 (\text{SEXO}) + 1,12 (\text{EDAD40}) + 0,39 (\text{CATIMC}) + 0 (\text{CATCIGA}) ] \} \\ &= 1 / \{ 1 + \exp - [ - 2,91 ] \} \\ &= 0,05188 \end{aligned}$$

C) Para un varón de 38 años con un IMC de 23,34 y fumador de 10 cigarrillos/día:

$$\begin{aligned} P(X) &= 1 / \{ 1 + \exp - [ - 4,41 + 1,49 (\text{SEXO}) + 0 (\text{EDAD40}) + 0 (\text{CATIMC}) + 0,59 (\text{CATCIGA}) ] \} \\ &= 1 / \{ 1 + \exp - [ - 2,33 ] \} \\ &= 0,08834 \end{aligned}$$

D) Para un varón de 26 años con un IMC de 33,39 y fumador de 10 cigarrillos/día:

$$\begin{aligned} P(X) &= 1 / \{1 + \exp - [ - 4,41 + 1,49 (\text{SEXO}) + 0 (\text{EDAD40}) + 1,71 (\text{CATIMC}) + 0,59 \\ &(\text{CATCIGA}) ] \} \\ &= 1 / \{1 + \exp - [ - 0,63 ] \} \\ &= 0,34776 \end{aligned}$$

E) Para un varón de 47 años con un IMC de 31,25 y fumador de más de 20 cigarrillos/día:

$$\begin{aligned} P(X) &= 1 / \{1 + \exp - [ - 4,41 + 1,49 (\text{SEXO}) + 1,12 (\text{EDAD40}) + 1,71 (\text{CATIMC}) + 1,17 \\ &(\text{CATCIGA}) ] \} \\ &= 1 / \{1 + \exp - [ 1,07 ] \} \\ &= 0,74433 \end{aligned}$$

Según el modelo estimado, la mujer del ejemplo A tendría una probabilidad de “no respuesta” de tan sólo el 1,2%, mientras que en el sujeto del ejemplo E ésta sería de un 74,4%.

#### IV. 3. 2. RESPUESTA DE antiHBs SUPERIOR O INFERIOR A 100 mUI/ml

Entre las variables predictoras, las que se asociaron de una forma significativa con el desarrollo de una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) fueron las mismas que para una respuesta baja (género, edad, índice de masa corporal y consumo de tabaco) y además se añadió, la marca registrada de vacuna.

**Tabla 58. Variables predictoras de una respuesta pobre (antiHBs < 100 mUI/ml) a la vacuna de la Hepatitis B - Modelo final de regresión logística**

VARIABLE	OR (IC 95%)
<u>Sexo</u>	
Mujer*	1
Varón	3,53 (2,15 – 5,77)
<u>Edad</u>	
≤ 27 años*	1
27,1- 33 años	0,92 (0,45 – 1,90)
33,1 – 40 años	1,62 (0,82 – 3,20)
> 40 años	2,85 (1,46 – 5,59)
<u>IMC</u>	
≤ 25*	1
25,1 – 30	0,76 (0,44 – 1,29)
> 30	2,53 (1,26 – 5,08)
<u>Consumo de tabaco</u>	
No*	1
1 - 19 cig/día	1,68 (1,01 – 2,80)
20 cig/día ó más	2,17 (1,16 – 4,03)
<u>Tipo de vacuna</u>	
Engerix B®*	1
Recombivax HB®	2,46 (1,37 – 4,41)
Mixta	1,47 (0,58 – 3,70)

\* Categoría de referencia

La capacidad predictora de este modelo era menor que el anterior. El área bajo la curva ROC fue 0,72 (IC al 95% 0,68 – 0,75).

#### IV. 3. 3. PÉRDIDA DE RESPUESTA ADECUADA A LOS 3 AÑOS POSTVACUNA

Entre aquellos trabajadores que tuvieron una respuesta adecuada a la vacuna (antiHBs > 100 mUI/ml) se crearon dos grupos según si mantenían o no unos niveles adecuados a los tres años de la inmunización. A todo aquel que tenía un control posterior a los tres años de la vacuna y que mantenía niveles por encima de los 100 mUI/ml se le clasificó en el grupo de respuesta mantenida a los tres años. Aquellos con controles anteriores a los tres años y con niveles inferiores a los 100 mUI/ml se les clasificó en el grupo de pérdida de respuesta a los tres años.

Mediante un modelo de regresión logística se identificaron aquellas variables con capacidad predictora de un nivel de inmunidad adecuado a los tres años. En la tabla 59 se muestran las dos únicas variables que se asociaron de forma significativa con la pérdida de respuesta.

**Tabla 59. Variables asociadas a una pérdida de niveles adecuados a los 3 años**

VARIABLE	OR (IC 95%)
<u>Niveles de antiHBs tras la vacunación</u>	
antiHBs > 1000*	1
antiHBs 500 – 1000	5,64 (1,56 – 20,38)
antiHBs 100 – 499	5,13 (1,77 – 14,88)
<u>IMC</u>	
≤ 25*	1
> 25	2,69 (1,01 – 7,14)

\* Categoría de referencia

Como era de esperar, la variable predictora más importante fue el nivel de anticuerpos tras la primovacunación. Sin embargo, observamos que el riesgo de perder la inmunidad a los tres años no es muy diferente entre aquellos con niveles entre 500 y 1000 y los que tenían niveles inferiores a 500. El otro factor asociado a una pérdida de respuesta fue el IMC, de manera que aquellos con IMC superior a 25 tenían un riesgo 2,7 veces mayor de perder la inmunidad a los tres años. Esta estimación se mantenía en valores muy similares aún ajustando por edad y sexo. Tampoco cambió la magnitud de la misma cuando los niveles de antiHBs tras la vacunación fueron categorizados en franjas más estrechas (>1000, 750-999, 500-749, 250-499, 100-249) por lo que podemos descartar que el IMC recoja ninguna confusión residual por utilizar categorías demasiado amplias del posible confusor (niveles de antiHBs). El valor final de la tabla corresponde a la estimación más precisa obtenida entre aquellas con magnitudes de asociación similares<sup>141</sup>.

Aunque la edad mostró una asociación positiva, en el sentido de que a mayor edad mayor era la probabilidad de perder la inmunidad, esta no llegó a ser significativa desde el punto de vista estadístico.

La capacidad predictora de este modelo fue moderada, con un área bajo la curva ROC de 0,76 (IC95% 0,66 a 0,84).

## V. DISCUSIÓN

El desarrollo de una vacuna que confiere protección frente a la hepatitis B ha sido un hito para el control de esta enfermedad de distribución mundial y sus secuelas. La inmunización activa frente al VHB es necesaria para prevenir la enfermedad clínica, impedir el desarrollo de portadores y la transmisión del virus a personas susceptibles. La eficacia de la vacuna en individuos inmunocompetentes es excelente, tanto en el desarrollo de la producción de anticuerpos como en la prevención de la infección. Sin embargo, existe una proporción de individuos que no responde a la vacuna y es importante identificar los factores que determinan esta insuficiente respuesta inmunitaria. Es probable que la etiología sea multifactorial y esté determinada por factores relacionados con el huésped y con la vacuna propiamente, y esto supone un nuevo desafío para la investigación<sup>66</sup>.

La vacunación del VHB es una de las estrategias para combatir los riesgos derivados de las exposiciones biológicas ocupacionales, junto con las protecciones de barrera y las Precauciones Estándar que también están dirigidas a la prevención de otras infecciones de las que no se dispone de vacuna como el VHC y el VIH<sup>91</sup>.

El personal sanitario está en constante riesgo de sufrir una exposición biológica accidental y de contagiarse con determinados microorganismos de transmisión parenteral como el VHB<sup>145</sup>. Se estima que el riesgo de contraer una hepatitis B para los trabajadores sanitarios es entre 2 y 10 veces mayor que el de la población general. El riesgo está en relación con el grado de contacto directo con fluidos biológicos y la frecuencia de exposiciones accidentales en el lugar de trabajo<sup>125</sup>. Por ello, es necesario vacunar cuanto antes al personal sanitario, al que deberá ofrecerse la vacuna de forma gratuita y libre según las recomendaciones de los CDC, y conseguir una buena adherencia al programa de vacunación para asegurar la protección<sup>146</sup>. El cumplimiento de estas recomendaciones ha reducido en gran medida los porcentajes de hepatitis B ocupacionales<sup>145,147</sup>. La vacuna de la hepatitis B ha sido generalmente bien aceptada por parte del personal sanitario, con altas tasas de cobertura vacunal, sobre todo desde que se dispone de la vacuna recombinante sintetizada por ingeniería genética. En general, una menor edad y un menor número de años

de antigüedad profesional fueron hallados como predictores independientes de la aceptación de la vacuna por parte de los trabajadores sanitarios<sup>148</sup>.

A continuación se procede a comentar y discutir todos los resultados obtenidos en nuestro trabajo de investigación y a compararlos con los de otros autores según la bibliografía consultada.

## V. 1. SEROCONVERSIÓN

En general, los estudios sobre adultos sanos demuestran que más de un 90% responden de forma correcta a la inmunización frente al VHB<sup>149</sup>, y este porcentaje aumenta hasta un 95% en el caso de los niños<sup>62</sup>. Pero la mayoría de los estudios muestran que entre un 5-10% de los sujetos inmunocompetentes vacunados no son capaces de producir anticuerpos o lo hacen de forma insuficiente (“no respondedores” o hiporrespondedores)<sup>150-152</sup>. Los “no respondedores” seguirán siendo susceptibles de contraer la infección por el VHB<sup>153</sup>.

El porcentaje de seroconversión en adultos puede oscilar entre el 80 y el 98% en función del grupo poblacional y etario estudiado<sup>7,47,126,154-162</sup>. Los estudios de efectividad de la vacuna que frecuentemente se realizan sobre personal sanitario arrojan porcentajes de inmunización muy similares con títulos superiores a 10 mUI/ml tras la primovacunación entorno al 90-95%: los porcentajes hallados en la bibliografía consultada sobre inmunización del personal sanitario son del 92,5%<sup>163</sup>, 93%<sup>164</sup>, 93,7%<sup>125</sup>, 94%<sup>165,166</sup>, 95,4%<sup>167</sup> y 97%<sup>168</sup>. Tan sólo un estudio proporciona una tasa de seroconversión superior al 98%, pero en este caso se trataba de una población de estudiantes sanitarios que presumiblemente tendrían una menor edad<sup>169</sup>. Sin embargo, algunos autores mantienen que el personal sanitario presenta edades muy heterogéneas y puede sufrir enfermedades inmunosupresoras, por lo que cabría esperar índices de seroconversión inferiores a los descritos habitualmente en adultos sanos<sup>90</sup>.

En nuestro trabajo de investigación, el estudio serológico postvacunal puso de manifiesto una tasa de seroconversión global adecuada (94,5%). Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman la alta inmunogenicidad de la vacuna recombinante tras la tercera dosis. No se ha podido calcular la media geométrica del título de antiHBs (MGT) ya que el laboratorio de Microbiología sólo cuantificaba hasta 1000 mUI/ml por considerar que a partir de este nivel la protección ya es suficientemente elevada y no es necesario detallarlo más.

La vacuna de la hepatitis B ha sido generalmente bien aceptada por parte del personal sanitario, con altas tasas de cobertura vacunal, sobre todo desde que se dispone de la vacuna recombinante sintetizada por ingeniería genética. En general, una menor edad y un menor número de años de antigüedad profesional fueron hallados como predictores independientes de la aceptación de la vacuna por parte de los trabajadores sanitarios.

## V. 2. EDAD

En nuestro estudio destaca la concordancia de resultados con otros trabajos en lo referente a la relación inversa existente entre la edad de los individuos al inicio de la primovacunación y la capacidad de responder positivamente a la vacuna. En general, la mayoría de las investigaciones revisadas concluyen que la inmunogenicidad de la vacuna antihepatitis B disminuye con la edad<sup>7,41,62,66,90,91,126,145,146,153-155,164,166,170-190</sup>. Así, cuantos más años tenía el trabajador en el momento de la primovacunación, peor ha sido la seroconversión y seroprotección alcanzada.

Recientemente se ha realizado un metaanálisis que recoge 24 estudios publicados en los que se analiza el efecto de la edad sobre la respuesta vacunal a la hepatitis B con un modelo de efectos randomizados. Se concluyó que la edad es un factor de riesgo con un riesgo relativo de 1,76 [IC al 95%: 1,48-2,10] según pertenezcan al grupo de más o menos de 40 años<sup>191</sup> al igual que en nuestra muestra.

Hess et al identificaron la edad como el factor independiente más importante<sup>192,193</sup>. Cada estudio da una edad de corte diferente que oscila entre los 30 y los 40 años para poder definir la población que responderá de forma adecuada de la que lo hará en un menor porcentaje. En los trabajos revisados, los más jóvenes no sólo presentan porcentajes más altos de seroconversión, sino que el nivel de anticuerpos alcanzados tras la primovacunación (MGT) también es significativamente más elevado<sup>41,65,194</sup>.

Es posible que la selección de los anticuerpos esté modulada por mecanismos inmunológicos y que su maduración pueda sufrir cambios conforme aumenta la edad de los individuos. Así mismo, las inmunoglobulinas secretoras podrían tener una menor afinidad y necesitar mayor cantidad de antígeno para ser activadas conforme pasan los años<sup>67</sup>. Ingardia et al apoyan la idea de que la edad avanzada puede tener un efecto negativo en la respuesta a la vacuna, debido a la disminución de la respuesta quimiotáctica o de la función linfocitaria<sup>85</sup>.

Sin embargo, otros muchos estudios no han podido demostrar una peor respuesta inmunitaria frente a la vacuna antihepatitis B en las personas de mayor edad<sup>47,195-197</sup>.

Nuestra población objeto de estudio es bastante joven, con una media de edad de 34,6 años, aunque como medida de tendencia central se ha elegido la mediana que equivale a 33 años, porque la distribución de la muestra es bastante asimétrica. Cuando se analizó la relación de la edad de los trabajadores con la tasa de seroconversión a través de la t de Student para muestras independientes se aprecia una relación inversa entre ambas. El grupo que respondió adecuadamente a la vacuna era por término medio 6,41 años más joven que el grupo que mostró una respuesta insuficiente, y esta diferencia de medias resultó estadísticamente significativa. El mismo resultado se obtuvo cuando se analizó la edad en el análisis bivalente en relación con una respuesta a la primovacunación superior a 100 mUI/ml. Por último, cuando se introdujo la variable edad en el modelo de regresión logística, quedando ajustada por los posibles factores de confusión, el grupo con una edad superior

a 40 años presentó una OR de 3,06 con un IC al 95% entre 1,53 y 6,12. Es decir, la población de más de 40 años tenía una probabilidad tres veces mayor de obtener una respuesta no inmunizante a la vacuna del VHB y estos resultados obtuvieron significación estadística ( $p=0,0015$ ).

### V. 3. SEXO

El género masculino aparece como otro de los factores de mal pronóstico tal y como se ha señalado en numerosas ocasiones<sup>7,126,146,153-155,164,166,173,175-179,183-185,187,188,190,192-195,198-203</sup>.

En este trabajo, la muestra estaba constituida por más de un 80% de trabajadores pertenecientes al género femenino. No se trata de un sesgo de selección, pues esta proporción coincide con la del personal del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia y, en general, con la mayoría de las plantillas de los Hospitales donde existe un predominio claro de mujeres. La distribución de la edad en el grupo de hombres y mujeres fue similar. Cuando se analizó el sexo de los trabajadores en función de los porcentajes de seroconversión obtenidos, se observó que tan sólo el 4,1% de las mujeres estudiadas tuvieron una respuesta no inmunizante, frente al 11,2% de los varones y estas diferencias mostraron significación estadística ( $p<0,001$ ). Finalmente, en el modelo obtenido en la regresión logística, el sexo ha sido una de las variables más significativa del modelo; así, los varones han presentado un riesgo cuatro veces superior de no responder a la vacunación frente al VHB, con una OR de 4,41 [IC al 95%: 2,2-8,8].

Además, en algunos estudios en los que se ha calculado, las mujeres no sólo presentaban porcentajes más altos de seroconversión, sino que la MGT también era significativamente más elevada<sup>166,177</sup>. En nuestro trabajo de investigación, aunque tenemos la limitación de obtener la MGT únicamente hasta el límite superior de 1000 mUI/ml, esta hipótesis se vería avalada por el análisis bivalente a través de la prueba de  $\chi^2$  entre el género y la

seroprotección obtenida. Tan sólo el 73,8% de los varones de la muestra obtuvo una respuesta superior a 100 mUI/ml tras la primovacunación, mientras que el grupo femenino alcanzó una tasa de seroprotección del 87,9% ( $p < 0,001$ ).

Sin embargo, los trabajos de otros autores ofrecen resultados contrapuestos afirmando que el género de la persona vacunada no influye de forma significativa en la respuesta vacunal<sup>168,180,196,197,204</sup>. Esto es más frecuente encontrarlo en estudios vacunales en recién nacidos o niños donde no suele encontrarse diferencias en función del sexo<sup>205-207</sup>. Parecería, pues, que el género influye en la respuesta vacunal sólo a partir de la edad adulta.

#### V. 4. CATEGORÍA PROFESIONAL

Ninguno de los artículos de la extensa bibliografía que se ha revisado considera la categoría profesional como un posible factor de riesgo para responder o no a la inmunización antihepatitis B. Nosotros tampoco pensábamos que por el hecho de trabajar como celador o enfermero, la respuesta a la vacuna podría ser mejor o peor. Las 10 categorías especificadas resultaban excesivas a la hora de realizar el análisis estadístico. Por eso se prefirió recodificar en 2 grupos, personal sanitario y no sanitario. La mayoría de la muestra estudiada pertenecían al colectivo sanitario (68,7%). Este grupo presentaba 3,4 años de edad menos y una mayor proporción de mujeres. Por ello en el análisis bivalente a través de la prueba de  $\chi^2$  se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p < 0,01$ ), arrojando peores porcentajes de seroconversión los trabajadores no sanitarios, sobre todo los celadores y el personal de mantenimiento. Debido a que la edad y el sexo han actuado como posibles factores de confusión para obtener significación estadística en el análisis bivalente, cuando se ha incluido esta variable en el modelo de regresión final, ésta ha perdido todo su interés y significación como factor pronóstico independiente.

## V. 5. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Cuando se estudia la posible influencia del sobrepeso sobre la seroconversión, como factor individual relacionado con el huésped, se observa que existe relación entre estas dos variables, coincidiendo con los datos presentados por otros estudios<sup>7,54,62,91,126,153,154,166,171,172,174,179-181,184,188,190,192-195,202,204,207</sup>. Algunos autores también han encontrado diferencias en cuanto a la titulación de antiHBs alcanzada tras la primovacunación en función del peso de los vacunados<sup>177</sup>. En nuestro trabajo de investigación, dos terceras partes de la muestra tenían un IMC adecuado, mientras que el tercio restante presentaba sobrepeso u obesidad. Cuando se analizaron las dos variables a través de una tabla de contingencia, la  $\chi^2$  de Pearson resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), así en el grupo con obesidad sólo alcanzaron niveles de antiHBs iguales o superiores a 10 mUI/ml el 80,7%, mientras que en el grupo con un IMC inferior o igual a 25, el porcentaje de seroconversión alcanzó el 96,2%. Este último grupo era 5 años más joven y presentaba una mayor proporción de mujeres, lo que podía influir como posibles factores de confusión a la hora de analizar la relación del IMC con la seroconversión. Sin embargo, al incluir la variable IMC en el modelo de regresión logística final, se objetivó que ésta era un factor predictivo independiente muy importante. Los trabajadores obesos (IMC > 30) respondían 5,5 veces peor a la vacuna de la hepatitis B que las personas con normopeso [IC al 95%: 2,3 - 13,4].

De acuerdo a la revisión bibliográfica realizada, el IMC es una variable que aparece como factor pronóstico independiente de la respuesta a la vacuna del VHB prácticamente en casi todos los trabajos consultados. Sin embargo, algunos estudios no encontraron asociación entre la respuesta vacunal y el IMC<sup>177,197,208</sup>.

Como posible explicación fisiopatológica del efecto de la grasa corporal sobre la respuesta inmunológica a la vacuna, se ha postulado que el depósito del antígeno vacunal en la grasa de manera accidental, donde existe una menor proporción de células presentadoras de antígeno, en vez de en el

músculo, puede retrasar su absorción, permitiendo su desnaturalización por acción enzimática<sup>41,85,180</sup>.

En los trabajos en los que las personas eran vacunadas en el deltoides a nivel IM, la respuesta era mayor que en aquellos que recibían la vacuna en la nalga<sup>47,179</sup>. Basados en estos estudios, en marzo de 1985, la ACIP de los CDC recomendó administrar a los adultos la vacuna IM en la zona deltoidea<sup>41</sup>. Si se hace en la nalga, es posible que los pinchazos superficiales no alcancen el músculo. Por todo ello, aquellas personas con un pliegue subcutáneo más grueso responden peor a la inmunización. En los estudios de seroprevalencia es preciso, por lo tanto, comparar la longitud de la aguja con la que se administra la vacuna para que los resultados puedan ser equiparables. Probablemente si la aguja es corta, la respuesta sea menor<sup>145</sup>.

Se concluye con todo esto que el lugar anatómico de inoculación y la profundidad del pinchazo son factores importantes en la eficacia vacunal<sup>209</sup>. En nuestro estudio de investigación, la longitud y el tipo de aguja fueron siempre los mismos en todos los sujetos vacunados, por lo que las diferencias encontradas no pudieron deberse a ello.

Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias en los resultados en función la longitud de la aguja<sup>179</sup> ni el lugar de inyección<sup>180</sup>.

La vía de administración de la vacuna también puede resultar un factor importante a la hora de analizar la respuesta inmunológica. En general, se recomienda que la vacuna sea administrada a nivel IM<sup>91,166,183,192,200,210,211</sup>. Se han realizado estudios inoculando la vacuna intradérmica (ID) con dosis menores (2 µg). Aunque la pauta completa resulta más económica pues necesita menos dosis, de esta forma se requiere una mayor habilidad<sup>209</sup>, aumentan las reacciones locales<sup>171,210</sup> y resulta menos inmunógena. Probablemente la vacunación ID con dosis bajas podría usarse con una reducción de coste en personas de bajo riesgo: mujeres, jóvenes y no fumadores<sup>166</sup>. Se ha sugerido que tras la administración ID, el antígeno podría quedar atrapado en el tejido subcutáneo durante más tiempo que con las otras

vías de inoculación. En la epidermis existen muchas células de Langerhans que son células presentadoras de antígeno y durante el tiempo que el antígeno es retenido en la epidermis, se estimula el sistema inmunitario para producir un suficiente número de anticuerpos<sup>209</sup>.

La vía subcutánea (SC) ha dado mejores resultados en pacientes con trastornos de la coagulación, aunque en algunos casos también puede resultar útil esta vía con inóculos menores<sup>212</sup>. Salvo en esas contadas ocasiones, la vía SC no ofrece ventajas frente a la IM.

## V. 6. COLESTEROL

Una cuarta parte de los trabajadores de la muestra tenía niveles de colesterol en sangre por encima del límite superior recomendado. El grupo con niveles de colesterol más bajo (menor o igual a 175 mg/dl) respondió a la vacuna en un 95,6% de los casos, mientras que aquellos con niveles superiores a 210 mg/dl sólo respondieron en un 90,4%. En el análisis bivalente, la variable nivel de colesterol sérico, no alcanzó la significación estadística cuando se valoró la seroconversión, pero sí lo hizo cuando estudiamos la seroprotección o respuesta a la primovacunación igual o superior a 100 mUI/ml de antiHBs. De modo que el grupo con una respuesta inicial por debajo de 100 mUI/ml tenía unos niveles de colesterol unos 15 mg/dl más elevados que el grupo que superaba esa cifra de anticuerpos ( $p=0,005$ ), con una OR cercana a 2. Pero esta determinación analítica está relacionada probablemente con la edad, el género, el hábito tabáquico y el IMC, por lo que para evitar posibles efectos de confusión tuvo que ser controlada a través de un análisis multivariante. El nivel medio de colesterol fue significativamente mayor en aquellos sujetos mayores de 40 años, varones y con un IMC superior a 25, pero no en los fumadores. Finalmente, en el modelo de regresión final esta variable no alcanzó la significación estadística, por lo que se confirma que su importancia en la respuesta a la vacuna estaba modulada por las otras variables relacionadas.

No se ha encontrado ningún trabajo publicado en el que se haya intentado establecer una posible relación entre los niveles de colesterol en sangre de la persona vacunada y el grado de seroconversión alcanzada.

## V. 7. HÁBITO TABÁQUICO

El consumo habitual de cigarrillos es otro de los factores que influyen en la respuesta vacunal<sup>7,54,62,65,85,91,126,153,154,166,171,174,177-179,181,183,190,194,200,202,204,213</sup>.

En un estudio publicado por Roome y colaboradores en la revista JAMA en 1993, se analizó la respuesta vacunal diferenciando a los fumadores actuales de los exfumadores. El periodo de tiempo desde que abandonaban el hábito tabáquico hasta que fueron vacunados no parece influir en la respuesta. No está claro porqué no aparecen diferencias en cuanto a la respuesta entre los fumadores actuales y los exfumadores. Sin embargo, los autores sí encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los que fumaban menos o más de un paquete al día. El hábito tabáquico alcanzó una OR de 3,6 que se confirmó en un análisis multivariante usando la regresión logística<sup>62</sup>. Bock y colaboradores concluyeron en su trabajo de investigación que los fumadores de más de 10 cigarrillos/día tienen una MGT más baja, aunque la seroconversión global es similar a la de los no fumadores<sup>177</sup>. De todos los artículos revisados, tan sólo el publicado por Cremades y colaboradores en Medicina Clínica en el año 1989 no encontró asociación alguna entre el hábito de fumar y la respuesta a la vacuna de la hepatitis B.

En nuestra casuística, existe un elevado porcentaje de fumadores cercano al 50% de la muestra. Esta prevalencia deja en mal lugar la función modélica de los sanitarios si la comparamos con la prevalencia de consumo de tabaco de la población general, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 1997 del Ministerio de Sanidad que arroja un 35,7% de fumadores en población general de más de 16 años<sup>214</sup>. Comparando con los resultados obtenidos en la Encuesta de 1987, en la que la prevalencia fue del 38,1%, se observa un ligero descenso en el consumo de tabaco en España. Los patrones de consumo de tabaco varían considerablemente según el sexo y la edad.

Según esta encuesta, en los hombres el porcentaje de fumadores fue del 44,8% y en las mujeres del 27,2%. Al analizar la evolución del tabaquismo en España desde 1987 a 1997, podemos observar que el consumo de tabaco en los hombres ha descendido sensiblemente (del 55% al 44,8%), en contraposición con el aumento que ha experimentado el hábito en las mujeres del 23% al 27,2%. Este aumento de mujeres jóvenes fumadoras previsiblemente tendrá repercusiones sanitarias a medio y largo plazo en la mortalidad por cáncer, enfermedades cardiovasculares y respiratorias.

Es de destacar que en nuestra muestra, en el colectivo fumador existía una mayor proporción de mujeres, más jóvenes, de la rama sanitaria y con un IMC inferior. El grupo “no respondedor” consumía una media diaria de 9,14 cigarrillos al día, frente a los 5,82 cigarrillos que como media fumaba diariamente el grupo que respondía bien a la inmunización frente al VHB, y estas diferencias se acercaban a la significación estadística ( $p=0,067$ ). De forma global, y una vez ajustado por otros factores en el modelo de regresión logística, el grupo de fumadores importantes (más de 20 cigarrillos/día) presentó 3,2 veces más riesgo de no responder adecuadamente a la vacuna en relación con los no fumadores [IC al 95% entre 1,4 y 7,7]. Por lo tanto, con la regresión logística, este factor permaneció como predictor independiente.

Los fumadores presentaron una peor respuesta en todos los grupos de edad.

El mecanismo exacto por el cual los fumadores presentan una producción de anticuerpos inducidos por la vacunación menor es desconocido. Es posible que se produzca un deterioro en la función inmunitaria a través de los macrófagos o de los linfocitos, o que la nicotina produzca una vasoconstricción periférica de forma crónica<sup>41</sup>. Existe evidencia a favor de una mayor proporción de células T supresoras o Natural Killer que disminuyen la capacidad inmunitaria en los fumadores<sup>177</sup>. El tabaco parece alterar la función inmunológica, y así se ha observado que en los fumadores se produce también un descenso de anticuerpos frente al virus de la gripe más rápido<sup>178</sup>.

## V.8. AFECTACIÓN HEPÁTICA

Algunos autores han sugerido que los factores que alteran la función hepática pueden influir en la respuesta a la vacuna<sup>7,146,215,216</sup>. Así, la ingesta de alcohol aparece como otra de las variables que intervienen en la mala respuesta a la vacuna en la mayoría de los estudios revisados<sup>202,215,217,218</sup>. Rosman y colaboradores afirmaban que los pacientes alcohólicos tenían una peor respuesta a la vacuna del VHB, y sólo obtuvieron respuestas inmunizantes entre un 43 y un 70% en el ensayo clínico randomizado que publicaron en 1997. Esta respuesta todavía era peor si padecían insuficiencia hepática. Existen otros factores asociados al alcoholismo que pueden aumentar el riesgo de una mala respuesta inmunitaria como son la malnutrición, las condiciones socioeconómicas, insuficiencia hepática, infección por el VIH, insuficiencia renal, HLA (antígenos de histocompatibilidad), etc<sup>215</sup>.

Los alcohólicos están considerados como un grupo de riesgo para adquirir infecciones virales. Este grupo presenta una elevada prevalencia de infecciones por los virus de las hepatitis B y C. El papel del VHB en la génesis del hepatocarcinoma en una gran proporción de alcohólicos con cirrosis está ampliamente demostrado. La infección por el VHB en los alcohólicos produce, a veces, una respuesta serológica atípica que no puede ser detectada con los kits habituales. Existen datos clínicos y biológicos que demuestran que la asociación “alcoholismo y estado de portador crónico del VHB” agravan la enfermedad hepática subyacente. Por otro lado, era de esperar que los alcohólicos tuvieran una buena respuesta a la vacunación, ya que el alcohol induce hiperactividad en los linfocitos B que se refleja en los altos títulos de anticuerpos producidos frente a otros agentes virales como poliomielitis, citomegalovirus, tétanos o neumococo, y en los altos niveles de inmunoglobulinas detectados. Pero los alcohólicos responden pobremente a la vacuna de la hepatitis B en cuanto a porcentaje de población protegida y a nivel de anticuerpos alcanzados. Esto puede atribuirse a determinados factores como la severidad de la enfermedad subyacente, el estado nutricional, la edad del paciente o la propia intoxicación alcohólica<sup>217</sup>.

También se han encontrado trabajos publicados que no encontraban ninguna asociación entre el consumo de alcohol y la respuesta inmunológica tras la primovacunación VHB<sup>177,196,219</sup>.

Sin embargo, los resultados arrojados por nuestro estudio hacen referencia a consumos moderados de alcohol y no a pacientes alcohólicos con insuficiencia hepática. Como ya se ha comentado con anterioridad, la recogida de datos de esta variable a través de entrevista cuando se realiza la historia clínica laboral, presenta importantes limitaciones. Es por ello que el porcentaje de consumo obtenido entre los trabajadores de la muestra resulta muy inferior a lo esperado. Tan sólo una quinta parte de la población estudiada admitía consumir alguna bebida alcohólica de forma ocasional o diaria. El resto, aproximadamente el 80% se definía como abstemio. En el grupo que admitía consumir de forma ocasional o diaria, se encontró una mayor proporción de varones, personal no sanitario y fumadores. En el análisis bivariante, los resultados obtenidos mostraron una peor respuesta inmunitaria a la vacuna (un 92,4% de seroconversión frente al 95,5% en el grupo que no consumía nunca), pero sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,111$ ). Finalmente y como era de esperar, en nuestro estudio al ajustar en el análisis multivariante las diferencias no han resultado significativas.

Como la muestra estudiada incluye, en principio, trabajadores en activo, en su defecto se optó por determinar los niveles de transaminasas séricas como marcador indirecto de disfunción hepática; en general, el grupo de “no respondedores” presenta títulos medios de transaminasas más elevados. Cuando se analizó el nivel medio de cada una de las transaminasas hepáticas en función de beber o no alcohol, se encontraron determinaciones más altas en la categoría de consumo, con valores cercanos a la significación estadística, sobre todo para la GGT ( $p=0,07$ ). Aunque esto no significa obligatoriamente que ese aumento de enzimas hepáticas esté ocasionado por el consumo de alcohol, sino que también puede estar influido por otras variables como la edad, el consumo de medicamentos u otras infecciones virales. El nivel medio de cualquiera de las tres enzimas hepáticas (GOT; GPT y GGT) se encontraba dentro de los límites de la normalidad. Su valor ha sido significativamente

mayor en aquellos sujetos mayores de 40 años, varones, no sanitarios, con un IMC superior a 30 y con niveles medios de colesterol en sangre superiores a la media. Cuando se analizó la posible relación con la seroconversión a través de la prueba de  $\chi^2$ , tras haber dividido en tres categorías los valores de cada una de estas enzimas, se halló diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) para todas ellas, encontrándose peores respuestas a la vacuna en los grupos con valores de transaminasas hepáticas más elevadas. Al analizar la seroprotección (antiHBs  $> 100$  mUI/ml) el nivel de transaminasas séricas fue superior en el grupo de “no respuesta” a la vacuna, aunque las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas para la GOT y la GPT. Sin embargo, esta asociación no quedó reflejada como factor pronóstico independiente en el análisis de regresión logística no condicional.

## V. 9. CONSUMO DE MEDICACIÓN

En el estudio de De Rave et al se encontraron diferencias en la seroconversión vacunal en función del lugar de vacunación (hospitalario o extrahospitalario) y la toma de medicación en el momento de la primera dosis. Con el análisis de regresión logística se vio que la medicación era el único factor independiente asociado a la mala respuesta. El grupo que no tomaba ningún fármaco respondió con un porcentaje del 78% frente al 46% de los que sí tomaban<sup>196</sup>. La medicación puede ser reflejo de un peor estado de salud. Así, el uso de drogas antiepilépticas mostraba un efecto lineal fijo que significativamente incrementaba el descenso de anticuerpos postvacunales en el trabajo de Vellinga y colaboradores. Otros autores afirmaban que la ingesta de anticonvulsivantes está en ocasiones asociada con la respuesta inmunológica humoral y/o celular. Lo que no está claro es si este efecto se debía a la droga en sí misma o a la enfermedad epiléptica<sup>184</sup>.

La respuesta a la vacuna está relacionada con el estado de salud y éste puede quedar reflejado por la ingesta de fármacos. Aunque según la bibliografía revisada<sup>146,184,196</sup>, el consumo de algún fármaco durante el periodo

de vacunación podía influir negativamente en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B, los resultados obtenidos en nuestro estudio no confirman esta idea. También es cierto, que el consumo de medicamentos ha sido una de las variables de nuestro trabajo de investigación que más valores perdidos o “missings” ha registrado. Además, el hecho de que el trabajador estuviera consumiendo cierto fármaco durante el reconocimiento laboral, no implica obligatoriamente que su consumo fuera crónico, ni siquiera durante los seis meses que generalmente duraba la primovacunación.

## V. 10. INFECCIÓN POR EL VHC

Las personas que padecen una hepatopatía por el VHC sufren un daño hepático mayor si se infectan por otros virus hepatotropos, por lo que ineludiblemente deben ser vacunados frente a las hepatitis A y B<sup>220</sup>.

No existe mucha información sobre la influencia que el VHC pueda tener sobre la respuesta vacunal al VHB, pero se sabe, que en otras infecciones virales, la respuesta vacunal se retrasa y, en algunos casos, no se produce. Es posible que el VHC pueda reducir la efectividad de la vacuna del VHB<sup>221</sup>, sin embargo, existen datos contradictorios sobre la influencia de marcadores positivos de infección por el VHC sobre la respuesta a la vacuna antihepatitis B<sup>63,65,91,166</sup>.

En el trabajo de Arslan y colaboradores sobre vacunación en enfermos hepáticos terminales, la hepatopatía era un signo de mal pronóstico para la seroconversión vacunal, así cuanto mayor era la puntuación de Child-Pugh, peor era la respuesta obtenida. Sin embargo, la hepatopatía por el VHC estaba asociada con un mayor porcentaje de seroconversión frente a otras causas de hepatopatía<sup>222</sup>.

En general, se han documentado seroconversiones vacunales al VHB en pacientes infectados previamente por el VHC entre el 50 y el 77%, porcentajes

claramente inferiores a la inmunogenicidad habitual. Es preciso tener estos datos en cuenta, por lo que se aconseja realizar controles postvacunales sistemáticos en pacientes VHC positivos, así como aumentar el número de dosis o la cantidad inoculada<sup>223</sup>.

En nuestro estudio, este hecho no ha podido ser confirmado dado que existía una muy baja prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en la población estudiada (0,8%). El grupo seropositivo al VHC sólo supero el nivel de 10 mUI/ml tras la vacunación en un porcentaje del 75%, lo que coincide con la bibliografía anteriormente comentada. Los infectados por el VHC presentaban niveles medios de GOT y GPT mucho más elevados que los seronegativos, pero las diferencias no alcanzaron la significación estadística, debido probablemente al escaso tamaño muestral.

## V. 11. AFECTACIÓN RENAL

La infección por el VHB es un problema muy importante para aquellos pacientes que deben ser sometidos a hemodiálisis durante largos periodos de tiempo, por eso constituyen un grupo subsidiario de recibir la vacuna. Además, si se infectan, estos pacientes se convierten con mayor frecuencia en portadores crónicos de la infección<sup>7</sup>.

Aunque la incidencia de la infección ha disminuido considerablemente con simples precauciones, como el aislamiento de los pacientes portadores o el screening de los derivados sanguíneos, el riesgo continúa siendo alto, sobre todo en áreas endémicas. La aparición de una vacuna efectiva prometía el final de la infección. Sin embargo, pronto se puso de manifiesto que los pacientes con insuficiencia renal avanzada, especialmente aquellos sometidos a diálisis, respondían mal a la vacuna si se comparaban con población general<sup>63,65,197,224,225</sup>.

Se ha descrito que la vacuna produce títulos protectores sólo en el 50-60% de los pacientes que están en programa de hemodiálisis<sup>7,209</sup>, y además su respuesta es menos duradera<sup>65,226</sup>.

El fallo renal en estadios finales se asocia con una respuesta celular inmunitaria reducida tanto *in vitro* como *in vivo* y a una disminución en la producción de la interleuquina 2 que es sintetizada por los linfocitos T<sup>7</sup>. Debido a esta reducción de interleuquinas, no se podrá completar un paso esencial en la génesis de las células T presentadoras de antígeno, que son necesarias para ayudar a los linfocitos B en la producción de anticuerpos<sup>209</sup>. La “no respuesta” en hemodializados es multifactorial y no puede atribuirse únicamente a la uremia, a la diálisis o a una mayor edad, sino también a una predisposición individual relacionada con la configuración de los HLA<sup>65,227</sup>. En un trabajo reciente de Turan et al, se encontró una mejor respuesta vacunal de forma estadísticamente significativa en aquellos pacientes hemodializados que presentaban el alelo A3 de los HLA clase I<sup>228</sup>.

Para mejorar la respuesta de estos pacientes a la vacunación se ha sugerido varias estrategias: aumentar la cantidad de cada dosis hasta 40 µg y/o el número de éstas<sup>209,224,229,230</sup>. También se puede reforzar la inmunogenicidad de la vacuna con determinados adyuvantes como el GM-CSF (factor estimulante de colonias granulocíticas-macrófagicas)<sup>231</sup>. Otra posible alternativa sería identificar a estos pacientes en estadios precoces de su enfermedad y vacunar antes de que tengan inmunosupresión o avancen hacia un estadio terminal de su insuficiencia renal<sup>224,229</sup>.

## V. 12. INMUNOSUPRESIÓN

Un estado de inmunosupresión o una enfermedad crónica que comprometa el sistema inmunitario puede constituir uno de los factores de mala respuesta a la vacuna<sup>126,153,174,185</sup>. Son ejemplos documentados de patologías que provocan una mala respuesta a la inmunización frente al VHB la diabetes *mellitus* tipo I<sup>7,177,232,233</sup> (aunque un estudio reciente avala que la diabetes tipo I en jóvenes no influye en la respuesta vacunal<sup>234</sup>), la leucemia linfática aguda en niños<sup>164</sup>, la infección por el VIH<sup>7,235-237</sup>, los UDVP<sup>238</sup>, la insuficiencia renal crónica, la enfermedad hepática crónica<sup>7</sup>, los tratamientos inmunosupresores<sup>239</sup> y la malnutrición<sup>185</sup>. Incluso se ha sugerido que el estrés psicológico durante el periodo de vacunación parece influir negativamente en la formación de antiHBs<sup>240,241</sup>.

Los UDVP son sujetos con una predisposición especial a contraer una hepatitis B a través de prácticas de riesgo. Cuando se ha estudiado la respuesta a la vacunación en este colectivo, se ha visto que la seroconversión es muy inferior al porcentaje obtenido en adultos sanos (entorno al 77%). Algunos factores de riesgo de mala respuesta que pueden estar asociados con la adicción de drogas por vía parenteral son también la seropositividad al VHC y al VIH<sup>242</sup>.

La respuesta a la vacuna en los pacientes VIH positivos se relaciona con el nivel de CD4. En general, la mala respuesta de los infectados por el VIH a esta vacuna se debe al déficit de su función inmunitaria, en la que la disminución de los linfocitos CD4 es el determinante de mayor importancia<sup>235</sup>. En los pacientes VIH positivo se ha encontrado asociación entre cifras elevadas de CD8, CD38 y HLA-DR y el fallo en la respuesta vacunal. Es posible que la replicación viral y la activación del sistema inmunitario concomitante disminuyan la habilidad del sistema inmune de los sujetos infectados por el VIH para responder a la vacuna de la hepatitis B<sup>243</sup>. Cuando los pacientes VIH positivos se infectan con el virus de la hepatitis B se produce una mayor progresión a la cronicidad y un menor aclaramiento del AgHBs.

Como estos individuos responden peor a la vacunación, se les debería vacunar con dosis dobles de vacuna (40 µg) y monitorizar estrechamente su nivel de anticuerpos ya que la supervivencia en suero de los mismos es menor. El efecto de la carga viral del VIH sobre la seroconversión vacunal no está todavía bien definido<sup>244</sup>.

## V. 13. GENÉTICA E INMUNOLOGÍA

Se han identificado factores genéticos que parecen estar relacionados con la capacidad individual de respuesta inmunológica a la vacuna<sup>166,245,246</sup>, junto con factores ambientales de forma combinada<sup>67</sup>. La base celular de la ausencia de la respuesta inmunitaria en “no respondedores” sanos podría ser un defecto en la presentación del antígeno de superficie a los linfocitos T basado en una inadecuada captación del antígeno por parte de las células presentadoras de antígeno<sup>7</sup>.

Se está acumulando mucha evidencia sobre la capacidad para producir anticuerpos como respuesta a determinadas proteínas antigénicas que estaría controlada por los genes HLA de clase II en ratones<sup>153</sup>. La capacidad para producir anticuerpos en respuesta a determinadas proteínas antigénicas (por ejemplo, la vacuna frente al VHB) está controlada por genes de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, sobre todo, en la forma dominante<sup>156,189,213,247,248</sup>. Se argumenta que la baja respuesta a la vacuna sería un rasgo recesivo, y que el heredar un único gen dominante de respuesta normal sería suficiente para producir un adecuado nivel de anticuerpos<sup>156</sup>.

Los genes que controlan la respuesta a la vacuna de la hepatitis B pueden encontrarse en las subregiones DQ, DR o en las adyacentes<sup>65,153</sup>. En estudios de “no respondedores” se ha demostrado un aumento de individuos homocigotos para los HLA-B8,SC01,DR3 y los HLA-B44,DR7,FC31<sup>245,246,249,250</sup>. Además estos sujetos producen una titulación de anticuerpos menor. El 0,9% de la población blanca sana posee el haplotipo HLA-B8,SC01,DR3. Esto se comprobó en un estudio de vacunación de un grupo de familias en las que

algunas tenían este HLA y en el que las familias heterocigotas obtuvieron una titulación de antiHBs superior. Sin embargo, ese HLA no parece influir en la respuesta a la vacunación antitetánica<sup>249</sup>.

Se ha encontrado asociación significativa entre los genes HLA-DRB1\*0701 y HLA-DQB1\*02 y la no-respuesta a la proteína S<sup>150,251,252</sup>. En los “no respondedores”, los HLA DR7, B8 y las combinaciones DR3+DR7 y DR4+DR7 aparecieron con más frecuencia que en población general de forma significativa<sup>40</sup>.

Pero también se han descubierto unos HLA agonistas o favorecedores de una buena respuesta a la vacuna: C4AQ0 y HLA DQB1(\*)02<sup>253</sup>. En los que responden bien, aparece con más frecuencia los HLA-A11 y HLA-DR1<sup>157</sup>.

Parece ser que los mecanismos relacionados con la presentación del antígeno se encuentran en alguna parte del cromosoma 6<sup>67</sup>.

## V. 14. CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA

Diversos estudios han comparado la inmunogenicidad de la vacuna recombinante sintetizada por ingeniería genética con la obtenida tras la administración de la vacuna plasmática y, generalmente, se han obtenido resultados similares<sup>254</sup>. Sin embargo, la MGT alcanzada por la vacuna recombinante es generalmente un 30% inferior<sup>76</sup>. A pesar de esta última anotación, se recomienda el uso de la vacuna recombinante debido a su menor coste y a su mejor aceptación<sup>47</sup>.

En la Sección de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Dr. Peset se ha vacunado con derivado recombinante a dosis de 10 µg (Recombivax HB<sup>®</sup>) y 20 µg (Engerix B<sup>®</sup>). La seroconversión obtenida fue de 93,3% *versus* 94,4% sin que hayan podido establecerse diferencias estadísticamente significativas entre ambos porcentajes. Hay que tener en cuenta que la población vacunada con Recombivax HB<sup>®</sup> es más pequeña y

seguramente la potencia estadística para detectar diferencias ha sido insuficiente. La mayoría de los estudios de seroconversión revisados ofrecen porcentajes superiores para la pauta que incluye dosis de 20  $\mu\text{g}$ <sup>173,179,181</sup>. Tampoco se ha podido encontrar diferencias en la MGT alcanzada por las limitaciones del estudio anteriormente explicadas, pero diversos trabajos avalan que los títulos de antiHBs alcanzados son mayores con la pauta de 20  $\mu\text{g}$ <sup>255-258</sup>.

Diversos autores aseguran que la dosis de vacuna recomendada por el fabricante podría ser reducida sin afectar a su efectividad en recién nacidos, niños y determinados grupos de adultos. Esto sería de vital importancia, sobre todo, en países en desarrollo, donde la infección por el VHB es endémica, pues abarataría considerablemente el coste de los programas de vacunación y podría aumentar la cobertura vacunal<sup>48,54,254</sup>. Por este motivo, la OMS recomienda dar a los recién nacidos las dosis efectivas más bajas posibles para reducir los costes de la vacunación, sobre todo, en países en desarrollo<sup>259</sup>.

Se postula que en adultos sanos y niños se podría vacunar con dosis bajas (1,5-2,5  $\mu\text{g}$  de AgHBs), posiblemente sin la necesidad de ningún adyuvante, mientras que se debería reservar dosis superiores (10-20  $\mu\text{g}$ ) para los sujetos pertenecientes a grupos de riesgo y los “no respondedores”<sup>212</sup>.

Teóricamente la cronología de la primovacuna debe ser 0-1-6 meses, pero a veces esto no se cumple estrictamente. Sin embargo, aunque no se siga una pauta demasiado estricta, la respuesta inmunitaria permanece estable. Esto es importante pues puede aumentar la adherencia a la vacunación<sup>172,177</sup>.

En el calendario vacunal infantil también se puede administrar la vacuna del VHB de forma combinada con otras vacunas<sup>208,260-263</sup>.

## V. 15. CONTROL POSTVACUNAL

Las recomendaciones del seguimiento postvacunal no son uniformes. Las hay que no aconsejan hacer ningún control y, también, las que recomiendan monitorizar los anticuerpos sistemáticamente a intervalos de tiempo predeterminados a todos los vacunados<sup>158,173</sup>. Los Centers for Disease Control, en sus normas, no recomiendan la determinación sistemática postvacunal de antiHBs, ya que en individuos sanos e inmunocompetentes la tasa de seroconversión alcanza el 95%<sup>179</sup>.

Se han realizado numerosos estudios de la inmunización frente al VHB sobre recién nacidos que en general presentan altas tasas de seroconversión, cercanas al 100%, por lo que tampoco precisarán controles de antiHBs postvacunales de forma sistemática. Sin embargo, cuando se estudió a los recién nacidos pretérmino se comprobó que la respuesta a la vacunación es peor cuanto menor es la edad gestacional y, sin embargo, el peso al nacimiento no parece influir de forma significativa<sup>144</sup>.

Posiblemente el control sería únicamente necesario en personas mayores e inmunocomprometidas en los que se ha descrito una peor respuesta inmunitaria<sup>90,170</sup>. Posiblemente estaría justificado en grupos específicos en los que se esperase una mayor probabilidad de respuesta pobre (por ejemplo, varones mayores de 40 años, fumadores y con sobrepeso), tal y como hemos establecido en nuestro trabajo de investigación. Es importante reconocer previamente a aquellas personas con un riesgo alto de mala respuesta. Estos individuos deberían hacerse un test postvacunal y recibir dosis adicionales, si fuera preciso. Serán candidatos a entrar en futuros estudios inmunológicos y además, al igual que en pacientes hemodializados, pueden responder mejor a dosis mayores, lo que sería coste-efectivo<sup>62</sup>. Las medidas que se pueden tomar en estos casos van desde aumentar la dosis, inoculación IM o utilizar otra pauta de vacunación con un mayor número de dosis<sup>174</sup>.

Actualmente, los CDC recomiendan que al personal sanitario con riesgo alto de contagio se le debe realizar un control postvacunal tras la primovacunación para verificar la protección alcanzada<sup>166,177</sup>. Este test es coste-efectivo en trabajadores sanitarios que con frecuencia requieren profilaxis postexposición tras exposiciones percutáneas y/o cutáneomucosas<sup>91</sup>. Aunque tras nuestra investigación a través del conocimiento de los factores de mala respuesta, sería más coste-efectivo la identificación de los trabajadores con menos probabilidades de responder adecuadamente debido a sus factores de riesgo y, sólo éstos serían susceptibles de someterse a un control postvacunal o incluso de recibir una dosis extra directamente. Esta estrategia podría reducir los costes derivados de la vacunación<sup>126</sup>.

En términos de coste-efectividad, Alimonos et al ni siquiera recomiendan la titulación postvacunal al personal sanitario sin factores de riesgo asociados.

En estos momentos, lo más sensato parece controlar los anticuerpos postvacunales a aquellos sujetos con mayor riesgo para no responder como los inmunodeprimidos y aquellos que tienen riesgo laboral como los trabajadores de la salud. En estos casos, se administraría una nueva pauta completa de vacunación a los “no respondedores”, y en algunos casos debería hacerse con el doble de dosis (40 µg)<sup>264</sup>.

Los sujetos que no han desarrollado inmunidad a pesar de una segunda pauta vacunal completa deben conocer su situación para evitar así una falsa sensación de seguridad, ya que ante una exposición accidental de riesgo con material biológico deberían recibir una inmunoglobulina específica frente al virus de la hepatitis B. Por todo esto, consideramos que sería importante concienciar a los trabajadores sanitarios de la importancia que tiene comprobar la efectividad de la inmunización activa tras su finalización.

Aunque tradicionalmente, el control de anticuerpos de superficie postvacunal en personal sanitario se efectúa a los 30 días de la última dosis, diversos estudios avalan que el pico máximo de anticuerpos se obtiene entre los 6 y los 8 meses posteriores a la tercera dosis<sup>265</sup>, por lo que la medición

debería retrasarse<sup>266</sup>. A partir de ese momento, el nivel de antiHBs en suero comienza a descender paulatinamente.

## V. 16. DOSIS DE RECUERDO O BOOSTER

En el caso de la vacunación de la hepatitis B, todavía no está definitivamente aclarado cuál es la duración exacta de la inmunidad y si es realmente necesaria una dosis de recuerdo, refuerzo o dosis “booster”. Existen diferentes opiniones sobre si debe administrarse a todos los vacunados de forma pautada a los 5 ó 10 años de la primera dosis, sólo cuando la titulación de anticuerpos sea inferior a 10 mUI/ml o si no es necesario en ningún momento siempre que se haya obtenido una respuesta inmunizante tras la primovacunación<sup>254</sup>. La última posibilidad se basa en la aparición de una respuesta que ocurriría en cualquier momento de la vida tras una exposición al virus natural, por lo que la duración de la inmunidad no dependería de mantener una titulación de anticuerpos por encima del nivel de 10 mUI/ml.

Como la vacuna es una subunidad proteica que contiene sólo antígeno de superficie de la hepatitis B, era de suponer que la protección fuera limitada. Por ello, algunos autores sugieren que las cohortes vacunadas tras el nacimiento tienen un riesgo creciente de adquirir la infección por el VHB al final de la adolescencia por contagio sexual, una vez que se han aclarado sus niveles de antiHBs, por lo que no descartan administrar sucesivas dosis booster para minimizar ese riesgo<sup>267</sup>.

Todo esto es el fundamento de diversas investigaciones y discusiones. En la mayoría de los estudios publicados en las últimas dos décadas, la atención se ha focalizado sobre el pico máximo de anticuerpos alcanzados, el tiempo máximo en el que es posible detectar anticuerpos circulantes y, si es necesario presentar anticuerpos detectables para estar protegido frente a la infección<sup>268</sup>.

En general, se acepta que la persistencia de los anticuerpos de superficie depende del nivel máximo alcanzado tras la primovacunación<sup>48,76,173,217,254,256,265,266,269-271</sup>. Aunque la respuesta vacunal sea satisfactoria, la titulación que se detecta en suero disminuye a lo largo del tiempo, rápidamente en el primer año y más paulatinamente a partir de este momento<sup>68,204,206,256,272,273</sup>. El descenso es inversamente proporcional al tiempo transcurrido. La vida media de los anticuerpos es una función del tiempo, al principio más breve y posteriormente más larga. La persistencia del nivel de anticuerpos tras la vacunación con una vacuna recombinante puede ser estimada a partir de los anticuerpos obtenidos un mes después de la primovacunación<sup>274</sup>. Son ejemplos de ello los siguientes trabajos de investigación:

- Entre los adultos que inicialmente tuvieron una buena respuesta, se estima que entre un 25 y un 60% no tendrán antiHBs detectables en suero en los 6-10 años siguientes<sup>91</sup>. La memoria inmunológica estaría intacta en los 10 primeros años en las personas sanas<sup>209</sup>.
- Diversos estudios dicen que entre el 8 y el 20% de los respondedores pierden sus anticuerpos en los 5 años siguientes. El riesgo de infección aumenta cuando el título de anticuerpos desciende por debajo de 10 mUI/ml<sup>265</sup>.
- Según los resultados del trabajo de Navarro et al, más del 90% de los vacunados que habían respondido pobremente (entre 10 y 100 mUI/ml) perdieron esos anticuerpos un año después de haber sido vacunados. Por el contrario, en el grupo que presentó una buena respuesta (>100 mUI/ml) sólo en un 3,3% de los casos descendieron sus niveles de antiHBs en sangre por debajo de 10 mUI/ml en el siguiente año<sup>63</sup>.
- Inmediatamente después de terminar la pauta completa, se puede detectar niveles protectores de anticuerpos en un 83 a 99% de los vacunados. La proporción de vacunados con anticuerpos detectables en sangre desciende hasta un 50-70% a los 10-12 años<sup>275</sup>.

Los estudios sobre el descenso de anticuerpos están basados generalmente en la MGT y, en ellos, se ignoran las características individuales de los sujetos vacunados<sup>184</sup>.

Las recomendaciones sobre los “boosters” deben hacerse no sólo a través de estudios basados en el descenso de anticuerpos o evidencia de infección subclínica, sino a través de características como viremia detectable, hepatitis clínica o estado de portador crónico<sup>76,276</sup>. Es necesario hacer amplios seguimientos de las cohortes vacunadas para guiar las políticas de inmunización. Se desconoce la duración absoluta de la protección tras la inmunización, pero actualmente, el booster no está recomendado como medida de salud pública. Muchos investigadores piensan que la titulación de anticuerpos alcanzada no es importante y lo único que interesa es conseguir altos porcentajes de seroconversión<sup>212</sup>.

Según algunos investigadores, la eficacia a largo plazo de la vacuna de la hepatitis B no se ve afectada por la disminución del título de antiHBs, por lo que en niños y adultos inmunocompetentes no se recomienda la administración sistemática de dosis booster.

En zonas con alta endemicidad la exposición al VHB puede actuar como una dosis de refuerzo natural, sin evidencia serológica de infección, ayudando así a mantener los niveles de antiHBs conseguidos tras la vacunación y prolongando la protección<sup>48,192,268</sup>.

Para planificar medidas de salud pública es preciso adoptar la posición más pesimista en el descenso de anticuerpos, hasta que no se hagan estudios con periodos de seguimiento mayores<sup>277</sup>. La revacunación debe calcularse en función del pico de anticuerpos alcanzados tras la primovacunación. A pesar de la teoría de la memoria inmunológica, muchos autores no creen que los booster estén de más en personal sanitario<sup>278</sup>.

En nuestro estudio, teniendo en cuenta que se trataba de personal hospitalario y siguiendo las recomendaciones de diversos autores<sup>5</sup>, ofrecimos la administración de una dosis de recuerdo a todo el personal con niveles de antiHBs postvacunales inferiores a 50 mUI/ml<sup>217</sup>. Hasta hace poco, la determinación del nivel sérico de antiHBs era el único método disponible para monitorizar el descenso de protección tras la vacunación y para conducir la política de revacunación en personal sanitario<sup>266</sup>. Sin embargo, las actuales investigaciones sugieren que los trabajadores sanitarios vacunados no necesitan controles de antiHBs periódicos ni dosis booster<sup>279,280</sup>.

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, tras un análisis de regresión múltiple, el determinante más importante para estar protegido a los 3 años es el título de antiHBs alcanzado tras la primovacunación. Sólo otro factor influía y era el IMC de la persona inmunizada durante la primovacunación.

## V. 17. DOSIS BOOSTER EN “NO RESPONDEDORES”

No está clara la influencia de la revacunación en los “no respondedores”: para unos la respuesta vuelve a ser pobre, mientras que para otros, ésta se convierte en muy satisfactoria. Esta diferencia puede atribuirse a variaciones en la edad y la raza de los sujetos vacunados, el número de dosis, la cantidad administrada, la ruta, la pauta, el tipo de vacuna (recombinante o plasmática), el intervalo de tiempo entre la primovacunación y el booster, etc<sup>205</sup>. Algunos autores abogan por administrar una dosis extra en los “no respondedores”<sup>281</sup>, mientras que otros prefieren repetir un segundo ciclo completo de vacunación, con lo que el porcentaje de respuestas parece ser superior<sup>66</sup>.

Un estudio sobre hombres homosexuales reveló que entre el 15 y el 25% de los “no respondedores” lo hacían con una dosis extra y entre el 30 y 50% con una nueva pauta completa. Estos datos se han reproducido en personal sanitario<sup>126</sup>. En nuestro trabajo, el porcentaje de seroconversiones alcanzado en los “no respondedores” fue del 28,6% tras una cuarta dosis.

Un estudio reciente publicado en el año 2003 determinaba que los factores predictores de buena respuesta a una pauta vacunal en “no respondedores” sanos son un IMC menor de 39 y GPT inferior a 39 mg/dl<sup>282</sup>.

Las estrategias que se han publicado para intentar la seroconversión de los “no respondedores” son:

1. Aumentar la dosis de vacuna.
2. Cambiar la administración intramuscular por la intradérmica, ya que el sistema inmunitario está bien representado tanto en la dermis como en la epidermis<sup>283</sup>. Los problemas fundamentales de esta estrategia es la gran dificultad que presenta esta vía de administración y el mayor número de reacciones adversas locales. Un estudio reciente del año 2002, obtuvo un 90% de seroconversión en trabajadores sanitarios que previamente no habían obtenido respuesta tras una pauta completa de vacuna frente al VHB, tras una nueva pauta con una vacuna administrada vía ID<sup>212</sup>.
3. Administrar la vacuna de forma combinada con otras drogas como interferón o timopeptina<sup>284</sup>. Por ejemplo, GSK ha desarrollado una nueva formulación, con el mismo antígeno que Engerix B® más un adyuvante que contiene el inmunomodulador MPL® de Ribi Immuno Chem Research Inc. (RIBI de Hamilton, EEUU) que podría proteger a los sujetos que no respondieron a la vacuna convencional<sup>152,285</sup>. Se le llama también vacuna AgHBs/AS04 y es tan inmunógena con dos dosis como la vacuna recombinante con tres, por lo que podría aumentar la cumplimentación y reducir costes, aunque el número de reacciones adversas que produce es mayor, sobre todo locales<sup>150,286,287</sup>.

Cuando se administró a un grupo de “no respondedores” una nueva pauta con una vacuna que contenía las subunidades S y preS2, la seroconversión y la MGT obtenida fue significativamente superior si se asociaba a la vacuna un toxoide tetánico que podría actuar como adyuvante<sup>288</sup>.

También puede ser útil complementar la vacuna recombinante con el factor estimulante de colonias granulocíticas-macrófagicas (GM-CSF)<sup>282</sup> y así se ha demostrado en pacientes con insuficiencia renal crónica que no habían respondido a una pauta convencional<sup>231</sup>.

4. Administrar una nueva vacuna recombinante que contenga las subunidades pre-S1 y pre-S2 junto con el polipéptido S<sup>283</sup>. Los dominios pre-S1 y pre-S2 tienen un importante papel en el aumento de la respuesta de antiHBs, en la prevención del ataque del virus a los hepatocitos y en la producción de anticuerpos que eliminen los virus, estimulando la respuesta inmunológica celular<sup>153</sup>. La subunidad pre-S1 contiene el lugar de unión con el hepatocito y la pre-S2 juega un importante papel en la entrada del virus. La región preS2 contiene epitopos de las células B y T que pueden aumentar la producción de anticuerpos<sup>257</sup>. Además, induce la producción de altas concentraciones de interferón gamma y una fuerte respuesta proliferativa de las células T en ratones, por lo que puede tener un uso potencial como vacuna terapéutica de los portadores crónicos de la infección<sup>250</sup>.

- Por ejemplo, Hepacare<sup>®</sup> (Medeva Pharma Plc, Speke, UK) es una nueva vacuna recombinante que contiene los tres antígenos proteínicos de superficie del VHB (S, pre-S1 y pre-S2) y como adyuvante el hidróxido de aluminio y que confiere una inmunogenicidad de hasta el 98%<sup>289-292</sup>. Esta vacuna podría utilizarse en aquellos sujetos con un alto riesgo de mala respuesta a la vacuna del VHB como los varones, mayores de 40 años, fumadores y obesos<sup>190</sup>.
- Recientemente se ha publicado la existencia de una nueva vacuna que contiene los dominios antigénicos pre-S1 y pre-S2 derivados de la superficie del virus que no están incluidos en las vacunas actualmente comercializadas, junto con el polipéptido S (Hepagene<sup>®</sup>), y se afirma que ésta puede ser efectiva para proporcionar inmunidad en aquellos individuos previamente “no respondedores” con la vacuna que sólo contiene la proteína S<sup>67,285</sup>. Sin embargo, la primovacunación de sujetos sanos y

jóvenes debe hacerse con la vacuna convencional en términos coste-efectivos. La nueva vacuna, por ser mucho más costosa, debería reservarse para aquellos “no respondedores”<sup>47,156,251,258,285</sup>.

- Existe otra nueva vacuna recombinante, BioHep<sup>®</sup>, que contiene las tres subunidades antigénicas y que con una menor dosis (10 µg), incluso con pautas de dos únicas dosis, es segura y más inmunógena que la vacunación estándar<sup>293,294</sup>.
- Se está probando una nueva vacuna DNA oral<sup>274</sup> que expresa el AgHBs en vectores como *Salmonella typhimurium* atenuada<sup>295</sup> y mimovirus<sup>296</sup> que podría ser utilizada para la inmunización de los “no respondedores” tras la vacuna recombinante y de forma terapéutica en hepatopatías crónicas por el VHB.
- La vacuna DNA PowderJect<sup>®</sup> estimula la inmunidad humoral y celular al inducir una fuerte respuesta de las células T citotóxicas<sup>297</sup>.
- La vacuna DNA recombinante de origen cubano, Enivac HB<sup>®</sup>, es segura, bien tolerada y consigue tasas de seroconversión del 100%<sup>298</sup>.

## V. 18. MEMORIA INMUNOLÓGICA

Según las últimas investigaciones, la protección de los vacunados depende de la memoria inmunológica y no del descenso sérico de antiHBs. La memoria inmunológica se manifiesta a través de una respuesta anamnésica en aquellos sujetos vacunados con antiHBs bajos o indetectables que son capaces de sintetizar más anticuerpos por parte de los linfocitos B de memoria circulantes<sup>64,299</sup>. La investigación de Braito et al afirma que las células B de memoria pueden producir antiHBs, tras un estímulo con el virus salvaje, aunque éstos hayan disminuido con anterioridad, incluso en mayor proporción si se compara con los títulos obtenidos tras la primovacuna<sup>254</sup>. Esto ocurre siempre que previamente se haya estimulado la respuesta inmunitaria a través de la vacunación, y así, el aumento de antiHBs en las fases precoces del periodo de incubación, protege de la enfermedad clínica y del estado de portador<sup>54,300</sup>.

Para confirmar esta teoría se han testado dos categorías de inmunidad celular: la respuesta proliferativa de las células T al AgHBs y la producción de interleuquinas (IL) tras la estimulación por el AgHBs. Los resultados muestran que la primera era la menos sensible (47-58%), mientras que la producción de citoquinas es un marcador mucho más sensible. A los 10 años, el 81% de los individuos vacunados mantenía la capacidad de producir IL-2 tras la estimulación del AgHBs. Esa proporción aumentó al 90% tras la revacunación. La respuesta de la IL-5 fue universal tras la estimulación antes y después del booster. Esto demuestra que la memoria inmunológica persistía a los 10 años. La respuesta proliferativa de las células T se relacionaba altamente con la titulación de antiHBs antes y después del booster. Esto sugiere que la respuesta proliferativa al AgHBs es un marcador cuantitativo de la intensidad de la respuesta inmunitaria, mientras que la producción de interleuquinas es un marcador cualitativo que refleja el grado de presencia de respuesta inmunitaria<sup>275</sup>.

Por lo tanto, el descenso de anticuerpos por debajo de 10 mUI/ml no significa necesariamente ausencia de protección, pues se ha demostrado que la inmunidad persiste aunque no puedan detectarse anticuerpos humorales<sup>48,54,76,276</sup>. Esta teoría es avalada por las Recomendaciones del Consenso Europeo<sup>82</sup> que mantiene que tras una pauta completa de vacunación en sujetos sanos que respondieron de forma correcta, las dosis booster son innecesarias. Al poner en marcha estas recomendaciones se conseguirá una reducción importante del coste de la vacunación a nivel mundial.

Cuando se investigan sujetos vacunados frente al VHB hace más de 10 años, raramente se ha encontrado la presencia de AgHBs y, en todo caso, ésta ha sido transitoria. Algunos vacunados presentaron antiHBc, pero ninguno desarrolló el estado de portador crónico ni signos de enfermedad hepática<sup>301</sup>.

Está demostrado que la memoria inmunológica previene la infección en los 10 años siguientes a la primovacuna<sup>302-304</sup>, pero es posible que ésta comience a ser menos efectiva a partir de esos 10 años.

Cuando se administra una dosis booster a personas sanas que inicialmente respondieron de forma correcta a una pauta de primovacuna<sup>302-304</sup> completa, pero que no poseen antiHBs detectables en suero o son inferiores a 10 mUI/ml, se produce una respuesta inmunológica satisfactoria y dosis dependiente. Por ello las últimas recomendaciones, tras demostrarse la presencia de memoria inmunológica, encuentran innecesario la administración de dosis booster a adultos sanos que respondieron correctamente a una pauta estándar<sup>225,305,306</sup>.

Se puede concluir que la memoria inmunológica y la respuesta amnésica de anticuerpos tras una reexposición al virus es un mecanismo que asegura una protección de larga duración frente a la enfermedad.

Una vez descritos, analizados y discutidos todos los posibles factores que pueden influir en la respuesta inmunológica de los trabajadores sanitarios tras la vacunación antihepatitis B, la aplicación práctica de este estudio de investigación y las implicaciones que en el ámbito de la salud ocupacional pueda tener, se basarán en la puesta en práctica del modelo obtenido para la elaboración de estrategias de vacunación en personal sanitario atendiendo a cuatro variables tan sencillas de obtener como el género, la edad, el IMC y el consumo de tabaco. Será necesario la realización de más estudios para conocer la mejor opción en función del grupo de riesgo al que pertenezca cada trabajador.

## **V. 19. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las limitaciones más importantes que nos hemos encontrado al analizar los datos de nuestra investigación ha sido que en el laboratorio de Microbiología del Hospital no se contabiliza el nivel de anticuerpos antiHBs cuando éste supera las 1000 mUI/ml, por lo que no se ha podido obtener la media geométrica de anticuerpos alcanzados en nuestra población.

Al tratarse de un diseño retrospectivo, no se ha podido controlar el momento idóneo para realizar determinaciones de antiHBs a intervalos de tiempo fijos para todos los trabajadores. Simplemente nos hemos limitado a recoger aquellos controles que figuraban en las fichas de vacunación que cada trabajador tenía en la Sección de Medicina Preventiva. Así, algunos trabajadores contaban con hasta seis controles postvacunales durante todo el periodo de seguimiento, mientras que de otros sólo disponemos de un único análisis.

La posibilidad de sesgos es mayor por el carácter observacional y retrospectivo que presenta dicho estudio y porque se estudia la exposición partiendo del efecto.

Puede haber un sesgo de selección pues no sabemos si existen diferencias entre los trabajadores que aceptaron ser vacunados y los que rechazaron la inmunización antihepatitis B. A este tipo de error se le denominaría específicamente “sesgo de los no respondentes”. Seguramente este sesgo no afecta ni a la proporción de respuestas inadecuadas a la vacuna ni a los factores asociados a la misma.

En la recogida de algunas variables, como por ejemplo el consumo de alcohol, ha podido darse un tipo de sesgo de información o clasificación conocido como el “sesgo por inaceptabilidad”. Las preguntas sobre ciertos hábitos son difíciles de recoger por el carácter de rechazo social que presuponen cierto tipo de respuestas. Este tipo de preguntas deben realizarse siempre en condiciones estrictas de confidencialidad, con cuestionarios autoadministrados y a ser posible de forma anónima. Sin embargo, en nuestro estudio, el consumo de alcohol era un dato más que se recogía dentro del reconocimiento de salud laboral sin que se hiciera un especial hincapié en él. Este sesgo ha podido enmascarar el verdadero efecto asociado al consumo de alcohol. A pesar de ello, este sesgo es no diferencial, es decir, si ocurre tiende a producir estimaciones más conservadoras con OR más cercanas a 1.

Al tratarse de un estudio realizado sobre población activa se ha podido incurrir en el “efecto del trabajador sano” que es un tipo de sesgo de selección que se debe presumiblemente a un fenómeno de autoselección, que permite a la gente que goza de buena salud ser o mantenerse como trabajador en activo, en tanto que los que permanecen desempleados, retirados, incapacitados o de algún modo fuera de la población trabajadora activa son, en general, un grupo que goza de peor salud. Es bien conocido que la mortalidad de los trabajadores en activo es menor que la de la población de la misma edad y sexo en su conjunto. El sesgo del “trabajador sano” en nuestro estudio puede suponer una infraestimación en el porcentaje de respuestas inadecuadas a la vacuna respecto a la esperada en el mismo grupo de edad en la población general.

## **IV. CONCLUSIONES**

La realización de este trabajo de investigación ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

- La vacunación frente al VHB es necesaria para prevenir la enfermedad clínica, impedir el desarrollo de portadores y la transmisión del virus a personas susceptibles, especialmente en los trabajadores de la salud.
- La tasa de seroconversión global obtenida tras la primovacunación en la muestra estudiada de 1022 trabajadores adultos ha sido del 94,5%, lo que se considera adecuado.
- La edad de la persona vacunada es uno de los factores pronósticos de respuesta inadecuada a la inmunización activa frente a la hepatitis B más importante. La población de más de 40 años ha tenido una probabilidad tres veces mayor de obtener una respuesta no inmunizante a la vacuna del VHB.
- Los varones han presentado un riesgo cuatro veces superior de no responder a la vacunación frente al VHB que las mujeres.
- El Índice de Masa Corporal es una variable que aparece como factor pronóstico independiente de la respuesta a la vacuna del VHB. En el modelo de regresión logística final, los trabajadores obesos ( $IMC > 30$ ) responden 5,5 veces peor a la vacuna de la hepatitis B que las personas con normopeso ( $IMC \leq 25$ ).
- Los trabajadores sanitarios que fumaban más de 20 cigarrillos diarios presentan 3,2 veces más riesgo de no responder adecuadamente a la vacuna en relación con los no fumadores.

- El resto de variables que se analizan como posibles factores pronósticos de la respuesta inmunitaria (consumo de alcohol, consumo de medicamentos, nivel de colesterol y transaminasas en sangre, categoría profesional e infección por el VHC) no influyen significativamente en la seroconversión tras la primovacunación frente a la hepatitis B.
- La seroconversión obtenida fue de 94,4% con la vacuna Engerix B<sup>®</sup> *versus* 93,3% con Recombivax HB<sup>®</sup> sin que hayan podido establecerse diferencias estadísticamente significativas entre ambos porcentajes. La marca de vacuna administrada sí puede influir en el título máximo de anticuerpos de superficie alcanzados tras la primovacunación, aunque no en la seroconversión global. En el modelo final de regresión logística, la marca de vacuna se asoció de forma significativa con el desarrollo de una respuesta pobre o inferior a 100 mUI/ml. Se ha obtenido una OR de 2,46, es decir, los trabajadores vacunados con Engerix B<sup>®</sup> tienen dos veces y media más de probabilidad de obtener dicho nivel de seroprotección.
- Los factores asociados a una respuesta inadecuada a la vacunación contra la hepatitis B en personal sanitario son comunes tanto para alcanzar la seroconversión ( $\geq 10$  mUI/ml) como para la seroprotección ( $\geq 100$  mUI/ml), excepto para la marca de vacuna administrada que sería importante en el grado de seroprotección alcanzado.
- Tras el seguimiento efectuado a una cuarta parte de la muestra (261 de 1022 vacunados), que ha superado en algunos casos los ocho años, no se ha detectado ningún caso de infección por el virus de la hepatitis, a pesar de que en muchos sujetos los niveles de antiHBs eran indetectables en suero.
- Como norma general se recomienda que al personal sanitario se le realice un control postvacunal tras la primovacunación para verificar la protección alcanzada. Si la respuesta obtenida es satisfactoria, no se requerirá ni controles serológicos posteriores ni dosis adicionales. Si la respuesta

alcanzada es inferior a 10 mUI/ml, se administrará una nueva pauta completa tras la que se volverá a medir el nivel de anticuerpos de superficie obtenidos.

- Con los resultados obtenidos en nuestro estudio recomendamos estimar el riesgo individual de cada trabajador de la salud antes de vacunar en función de las cuatro variables predictivas (sexo, edad, IMC y hábito tabáquico) y sólo en aquellas personas con riesgo alto de no-respuesta optar por administrar una cuarta dosis adicional directamente o vacunar con dosis dobles de vacuna.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

- <sup>1</sup> Sjögren M. Diagnóstico serológico de hepatitis viral. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1996;5:865-912.
- <sup>2</sup> Robinson W. Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis D. En: Mandell, Douglas y Bennett, editores. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*. 4ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 1993. 1576-605.
- <sup>3</sup> Strickler FC, Kibsey PC, Vellend H. Seroconversion rates with hepatitis B vaccine (carta). *Ann Inter Med* 1984;101:564.
- <sup>4</sup> Schaaf PM, Lender M, Snedeker P, Araham LA. Hepatitis B vaccine in hospital (carta). *Ann Inter Med* 1984;101:720.
- <sup>5</sup> Who. Progress in the control of viral hepatitis: Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 1988;66:443-55.
- <sup>6</sup> Asociación Española para el Estudio del Hígado, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Sociedad Española de Pediatría (Sección de Neonatología). Recomendaciones sobre estrategias de inmunización para la prevención de la hepatitis B. *Med Clin (Barc)* 1994;103:426-35.
- <sup>7</sup> Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996;73(3):417-20.
- <sup>8</sup> Maynard JE. World-wide control of hepatitis B. *Int J Epidemiol* 1984;13:406-7.
- <sup>9</sup> Zuckerman AJ. The development of novel hepatitis B vaccines. *Bull WHO* 1987;65:265-75.
- <sup>10</sup> Aristegui J. Vacunaciones sistemáticas. En: Aristegui J. *Manual de vacunas en pediatría*. Comité Asesor de Vacunas, 1996: 45-120.
- <sup>11</sup> Grupo de Trabajo de Vacunación en el Adulto, Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. *Guía de Vacunación en el Adulto*. Madrid, 1995.
- <sup>12</sup> Centro Nacional de Epidemiología, Encuesta Nacional de Seroprevalencia de Enfermedades Inmunoprevisibles 1996. *BES* 1996;6:93-100.
- <sup>13</sup> Echevarría JM, León P. Virus de la hepatitis B: biología, historia natural y diagnóstico de la infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995;13:22-30.
- <sup>14</sup> Salleras L. Bases inmunitarias de las vacunaciones. En: Lluís Salleras Sanmartí. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. Barcelona: Ed Masson; 1998;15-56.
- <sup>15</sup> Anderson MG, Murray-Lyon IM. Natural history of the HbsAg carrier. *Gut* 1985;26:848-60.
- <sup>16</sup> Guardia J, Esteban R. Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B. *Med Clin (Barc)* 1985;84:612-3.
- <sup>17</sup> WHO Viral Hepatitis Prevention Board. Hepatitis B as an occupational hazard. *European Occupational Health Series n° 8*. Ginebra: WHO, 1994.
- <sup>18</sup> Francis DP. Selective primary health care: Strategies for control of diseases in the developing world: III. Hepatitis B virus and its related diseases. *Rev Infect Dis* 1983;5:322-9.
- <sup>19</sup> Sherlock S. The natural history of hepatitis B. *Postgrad Med J* 1987;63:7-11.

- <sup>20</sup> Lo O, Fernández M. Tratamiento de las hepatitis crónicas víricas. *Medicina* 2000;8:686-92.
- <sup>21</sup> Lin S-M, Sheen I-S, Chien R-N et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999;29:971-5.
- <sup>22</sup> Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
- <sup>23</sup> Lai CL, Chien RN, Leung NWY et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.
- <sup>24</sup> Tasopoulos NC, Volpes R, Pastore G et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889-96.
- <sup>25</sup> Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. *Gastroenterology* 2000;118 (suppl 1):83-103.
- <sup>26</sup> Bruguera M. Transmisión de la hepatitis B. *Med Clin (Barc)* 1985;84:313-4.
- <sup>27</sup> Stevens CE, Tay PT, Tong MJ, Taylor PE, Vyas GN, Nair PV. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention By passive-active immunization. *JAMA* 1985;253:1740-5.
- <sup>28</sup> Okada K, Kamikama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. E antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis virus to their infants. *N Engl J Med* 1976;294:746-9.
- <sup>29</sup> Wong UC, Lee AK, Ip HM. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carriers mothers to the infants. *Br J Obstet Gynecol* 1980;87:958-65.
- <sup>30</sup> Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng H. Evidence against breast feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-1.
- <sup>31</sup> WHO Viral Hepatitis Prevention Board. Prevention and control of hepatitis B in the community. *Communicable Diseases Series n° 1*. Ginebra: WHO, 1996.
- <sup>32</sup> Alter MJ, Favero MS, Maynard JE. Hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis centers in the United States. *JAMA* 1985;254:3200-2.
- <sup>33</sup> Dienstag JL, Ryan DM. Occupational exposure to hepatitis B virus in hospital personnel: infection or immunization? *Am J Epidemiol* 1982;115:26-39.
- <sup>34</sup> Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in health care setting. *MMWR* 1988;37:377-82,387-8.
- <sup>35</sup> Grupo Español de Estudio de la Hepatitis B. Hepatitis B en personal hospitalario: morbilidad, exposición accidental, vacunación y análisis de costes. *Med Clin (Barc)* 1987;88:232-6.
- <sup>36</sup> Bruguera M. Hepatitis en drogadictos. *Med Clin (Barc)* 1984;82:21-4.
- <sup>37</sup> Centers for Disease Control. Changing patterns of groups at high risk for hepatitis B in the United States. *MMWR* 1988;37:429-432,437.
- <sup>38</sup> Jenison SA, Lemon JM, Baker LN, Newbold JE. Quantitative analysis of hepatitis B virus DNA in saliva and semen of chronically infected homosexual men. *J Infect Dis* 1987;156:299-306.

- <sup>39</sup> Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu Py, Judson FN. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990;263:1218-22.
- <sup>40</sup> Centers for Disease Control. Standards for pediatric immunization practices recommended by the National Vaccine Advisory Committee. *MMWR* 1993;42:1-13.
- <sup>41</sup> Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM, Mohr FE, Coleman PJ, Mandel EJ, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989;7(5):425-30.
- <sup>42</sup> Bruguera M. Profilaxis de la hepatitis B con gammaglobulina y vacuna específica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1984;2:260-9.
- <sup>43</sup> Lai CL, Wong BC, Yeoh EK, Lim WL, Chang WK, Lin HJ. Five-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs. plasma-derived vaccine in children: Immunogenicity and amnestic responses. *Hepatology* 1993;18:763-7.
- <sup>44</sup> Zuckerman AJ. The development of novel hepatitis B vaccines. *Bull WHO* 1987;65:265-75.
- <sup>45</sup> William Katkov. Vacunas contra la hepatitis. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1996;5:1149-60.
- <sup>46</sup> Mang-Fung Yen, Wei-Ling Lim, Chi-Chung Cheng. Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma derived vaccine without booster dosis in children. *Hepatology* 1999;29:924-7.
- <sup>47</sup> Weissman JY, Tsuchiyose MM, Tong MJ, Co R, Chin K, Ettenger R. Lack of response to recombinant hepatitis B vaccine in nonresponders to the plasma vaccine. *JAMA* 1988 Sep 23-30; 260(12):1734-8.
- <sup>48</sup> Goh KT, Tan KL, Kong KH, Oon CJ, Chan SH. Comparison of the immune response of four different dosages of a yeast-recombinant hepatitis B vaccine in Singapore children: a four-year follow-up study. *Bull World Health Organ* 1992;70(2):233-9.
- <sup>49</sup> Steward MW, Partidos CD, D´mello F, Howard CR. Specificity of antibodies reactive with hepatitis B surface antigen following immunization with synthetic peptides. *Vaccine* 1993;11:1405-14.
- <sup>50</sup> Coullin I, Pol S, Mancini M, Dries F, Bréchet C, et al. Specific vaccine therapy in chronic hepatitis B: Induction of T cell proliferative responses specific for envelope antigens. *The Journal of Infectious Diseases* 1999;180:15-26.
- <sup>51</sup> Centers for Disease Control. Protection Against Viral Hepatitis. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1990;39:1-26.
- <sup>52</sup> Bayas JM, Bruguera M, Martín V, Vidal J, Rodés J, Salleras LI. Hepatitis B vaccination in prisons. The catalonian experience. *Vaccine* 1993;11:1441-4.
- <sup>53</sup> Centers for Disease Control. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: Prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *MMWR* 1988;37:341-6, 351.
- <sup>54</sup> Goh KT, Oon CJ, Heng BH, Lim GK. Long-term immunogenicity and efficacy of a reduced dose of plasma-based hepatitis B vaccine in young adults. *Bull World Health Organ* 1995;73(4):523-7.
- <sup>55</sup> Schoub BD, Matai U, Singh B, Blackburn NK, Levin JB. Universal immunization of infants with low doses of a low-cost, plasma-derived hepatitis B vaccine in South Africa. *Bull World Health Organ* 2002;80(4):277-81.

- 
- <sup>56</sup> Cook IF, Murtagh J. Comparative immunogenicity of hepatitis B vaccine administered into the ventrogluteal area and anterolateral thigh in infants. *J Paediatr Child Health* 2002 Aug;38(4):393-6.
- <sup>57</sup> Alves AS, Nascimento CM, Granato CH, Sato HK, Morgato MF, Pannuti CS. Hepatitis B vaccine in infants: a randomized controlled trial comparing gluteal versus anterolateral thigh muscle administration. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001 May-Jun;43(3):139-43.
- <sup>58</sup> Pillary D, Pereira C, Sabin C, Powell L, Zuckerman AJ, Lee CA. A long-term follow-up of hepatitis B vaccination in patients with congenital clotting disorders. *Vaccine* 1994;12:978-83.
- <sup>59</sup> Kyi KP, Oo KM, Htun MM, Tun WM, Aye KK, Oo SS, et al. Clinical trial of the intradermal administration of hepatitis B vaccine produced at the Department of Medical Research, Myanmar. *Vaccine* 2002 Feb 22;20(11-12):1649-52.
- <sup>60</sup> Centers for Disease Control. Inadequate immune response among public safety workers receiving intradermal vaccination against hepatitis B – United States, 1990-1991. *MMWR* 1991;40:569-72.
- <sup>61</sup> Lancaster D, Elam S, Kaiser AB. Immunogenicity of the intradermal route of hepatitis B vaccination with the use of recombinant hepatitis B vaccine. *Am J Infect Control* 1989;17:26-129.
- <sup>62</sup> Roome AJ, Walsh SJ, Cartter ML, Hadler JL. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA* 1993 Dec 22-29; 270(24): 2931-34.
- <sup>63</sup> Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcen R, Ortuno J. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 1996;16(2):95-7.
- <sup>64</sup> West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996;14:1019-27.
- <sup>65</sup> Peces R, de la Torre M, Alcazar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997 Feb;29(2):239-45.
- <sup>66</sup> Chiamonte M, Ngatchu T, Majori S, Baldo V, Moschen ME, Renzulli G, et al. Response to an extra dose of hepatitis B vaccine and specific antibody persistence in non-responders to primary immunization. *Scand J Gastroenterol* 1995 Jun;30(6):601-3.
- <sup>67</sup> McDermott AB, Cohen SB, Zuckerman JN, Madrigal JA. Hepatitis B third-generation vaccines: improved response and conventional vaccine non-response-evidence for genetic basis in humans. *J Viral Hepat* 1998 Nov;5 Suppl 2:9-11.
- <sup>68</sup> Van Herck K, Van Damme P, Thoelen S, Meheus A. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination with a recombinant DNA yeast-derived hepatitis B vaccine: 8-year results. *Vaccine* 1998 Dec;16(20):1933-5.
- <sup>69</sup> Cooreman MP, Leroux-Roels G, Paulij WP. Vaccine- and hepatitis B immune globulin-induced escape mutations of hepatitis B virus surface antigen. *J Biomed Sci* 2001 May-Jun;8(3):237-47.
- <sup>70</sup> Shizuma T, Hasegawa K, Ishikawa K, Naritomi T, Iizuka A, Kanai N, et al. Molecular analysis of antigenicity and immunogenicity of a vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *J Gastroenterol* 2003;38(3):244-53.

- <sup>71</sup> West DJ, Watson B, Ichtman 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;13:745-7.
- <sup>72</sup> Carman NF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGorvey MJ, Makris A, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989;2:588-91.
- <sup>73</sup> Asociación Española para el Estudio del Hígado. Hepatitis crónica por virus B y D. En: Estudio Epidemiológico Multicéntrico Nacional sobre Hepatitis Crónica. Madrid: Centro de Estudios Wellcome, España, 1991;27-31.
- <sup>74</sup> Shafritz D. Variants of hepatitis B virus associated with fulminant liver disease. *N Engl J Med* 1991;324:1737-8.
- <sup>75</sup> Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, Criscuolo D, Chiaberge E, Capalbo M, et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1989;10:198-202.
- <sup>76</sup> Mintai Z, Kezhou L, Lieming D, Smego RA Jr. Duration and efficacy of immune response to hepatitis B vaccine in high-risk Chinese adolescents. *Clin Infect Dis* 1993 Jan;16(1):165-7.
- <sup>77</sup> He C, Nomura F, Itoga S, Isobe K, Nakai T. Prevalence of vaccine-induced escape mutants of hepatitis B virus in the adult population in China: a prospective study in 176 restaurant employees. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 Dec;16(12):1373-7.
- <sup>78</sup> Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:438-45.
- <sup>79</sup> McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB; Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *Am J Med.* 1992 Mar;92(3):254-6.
- <sup>80</sup> Noel I, Galloway A, Ivey FA. Hypersensitivity to thiomersal in hepatitis B vaccine (carta). *Lancet* 1991;338:705.
- <sup>81</sup> Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 2001;50(RR11):1-42.
- <sup>82</sup> European recommendations for the management of health care workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, 2002.
- <sup>83</sup> Carmeli Y, De Medina T. Serious hepatitis B vaccine adverse reactions, are they immune-mediated? (carta). *Vaccine* 1993;11:1358-59.
- <sup>84</sup> Recommendations to prevent hepatitis B virus transmission in United States. *JAMA*, March 3, 1999;281(9):790.
- <sup>85</sup> Ingardia CJ, Kelley L, Steinfeld JD, Wax J. Hepatitis B vaccination in pregnancy: factors influencing efficacy. *Obstet Gynecol* 1999 Jun;93(6):983-6.
- <sup>86</sup> Grosheide PM, Schalm SW, van Os HC, Fetter WP, Heijtkink RA. Immune response to hepatitis B vaccine in pregnant women receiving post-exposure prophylaxis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993 Jun;50(1):53-8.
- <sup>87</sup> Navas E, Bayas JM, Taberner JL, Salleras L. Eficiencia de la detección prevacunal de anti-HBc en los programas de vacunación antihepatitis B. *Med Clin (Barc)* 1992;99:641-4.

- <sup>88</sup> Rubio S, García ML. Determinación prevacunal de marcadores del virus de la hepatitis B. ¿Es realmente necesaria su determinación? *Med Clin (Barc)* 1993;101:447.
- <sup>89</sup> Dienstag JL, Stevens CE, Bhan AK, Szmuness W. Hepatitis B vaccine administered to chronic carriers of hepatitis B surface antigen. *Ann Intern Med* 1982;96:575-9.
- <sup>90</sup> Havlichek D Jr, Rosenman K, Simms M, Guss P. Age-related hepatitis B seroconversion rates in health care workers. *Am J Infect Control* 1997 Oct;25(5):418-20.
- <sup>91</sup> Margolis HS, Presson AC. Host factors related to poor immunogenicity of hepatitis B vaccine in adults. Another reason to immunize early. *JAMA* 1993 Dec 22-29; 270(24): 2971-2972.
- <sup>92</sup> Krugman S, Stevens CE. Hepatitis B vaccine. En: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. *Vaccines*, 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 419-37.
- <sup>93</sup> Kane MA. Progress on the control of hepatitis B infection through immunization. *Gut* 1993;34 (2 suppl):S10-S12.
- <sup>94</sup> Harrison TJ, Hopes EA, Oon CJ, Zanetti A, Zuckerman AJ. Independent emergence of a vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *J Hepatol* 1991;13 Supl:105-7.
- <sup>95</sup> Wilson JN, Nokes DJ, Carman WF. The predicted pattern of emergence of vaccine-resistant hepatitis B: a cause for concern? *Vaccine* 1999;17(7-8):973-8.
- <sup>96</sup> Wallace L, Echevarría JE, Echevarría JM, Carman WF. Molecular characterization of envelope antigenic variants of hepatitis B virus from Spain. *J Infect Dis* 1994;170:1300-3.
- <sup>97</sup> Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
- <sup>98</sup> Immunization Practices Advisory Committee. Protection Against Viral Hepatitis. *MMWR* 1985; 34: 313-324 y 329-335.
- <sup>99</sup> Bruguera M, Sánchez JM, Salleras L. Catalanian Programme to control of hepatitis B. Working group on the control of really hepatitis. Munich, 22-25 abril 1991. Ginebra: WHO ICP/OCA 016/15-1.437, 1991.
- <sup>100</sup> Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander J. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990;263:1218-22.
- <sup>101</sup> Kane MA, Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis B infection in the United States: recent trends and future strategies for control. *Am J Med* 1989;87 Supl 3A:11-3.
- <sup>102</sup> Prikazsky V, Bock HL. Higher anti-hepatitis B response with combined DTPw-HBV vaccine compared with separate administration in healthy infants at 3, 4 and 5 months of age in Slovakia. *Int J Clin Pract* 2001;55(3):156-61.
- <sup>103</sup> Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, Howe BJ, Ward JI. Safety and immunogenicity of a combination diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-hepatitis B vaccine administered at two, four and six months of age compared with monovalent hepatitis B vaccine administered at birth, one month and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Aug;21(8):769-77.
- <sup>104</sup> Esposito S, Faldella G, Giammanco A, Bosis S, Friscia O, Clerici M, et al. Long-term pertussis-specific immune responses to a combined diphtheria, tetanus, tricomponent acellular pertussis and hepatitis B vaccine in pre-term infants. *Vaccine* 2002 Jul 26;20(23-24):2928-32.

- <sup>105</sup> FDA licensure of diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed, hepatitis B (recombinant), and poliovirus vaccine combined, (PEDIARIX) for use in infants. *MMWR* 2003 Mar 14;52(10):203-4.
- <sup>106</sup> Yeh SH, Ward JI, Partridge S, Marcy SM, Lee H, Jing J, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001 Oct;20(10):973-80.
- <sup>107</sup> Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, Harrison CJ, Johnson CE, Steinhoff MC, et al. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Sep;21(9):854-9.
- <sup>108</sup> Jarvis B, Figgitt DP. Combined Two-Dose Hepatitis A and B Vaccine (AmBrix trade mark). *Drugs* 2003;63(2):207-13.
- <sup>109</sup> Van Damme P, Leroux-Roels G, Law B, Diaz-Mitoma F, Desombere I, Collard F, et al. Long-term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults. *J Med Virol* 2001 Sep;65(1):6-13.
- <sup>110</sup> Dedicoat M, Ellis C. New combined hepatitis A and B vaccine. *BMJ* 1997;315:951.
- <sup>111</sup> Knoll A, Hottentrager B, Kainz J, Bretschneider B, Jilg W. Immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy young adults. *Vaccine* 2000;18:2029-32.
- <sup>112</sup> FDA approval for a combined hepatitis A and B vaccine. *MMWR* 2001 Sep 21;50(37):806-7.
- <sup>113</sup> Prado V, Riedemann S, Ibarra H, Potin M. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy Chilean subjects. *Int J Infect Dis* 2002 Jun;6(2):129-33.
- <sup>114</sup> Levie K, Beran J, Collard F, Nguyen C. Long term (24 months) follow-up of a hepatitis A and B vaccine, comparing a two and three dose schedule in adolescents aged 12-15 years. *Vaccine* 2002 Jun 7;20(19-20):2579-84.
- <sup>115</sup> Guptan RC, Thakur V, Safary A, Sarin SK. Immunogenicity and reactogenicity of a combined high dose hepatitis A and hepatitis B vaccine, compared to that of Twinrix in healthy Indian children. *Vaccine* 2002 May 15;20(16):2102-6.
- <sup>116</sup> Abraham B, Baine Y, De-Clercq N, Tordeur E, Gerard PP, Manouvriez PL, Parenti DL. Magnitude and quality of antibody response to a combination hepatitis A and hepatitis B vaccine. *Antiviral Res* 2002 Jan;53(1):63-73.
- <sup>117</sup> Burgess MA, Rodger AJ, Waite SA, Collard F. Comparative immunogenicity and safety of two dosing schedules of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy adolescent volunteers: an open, randomised study. *Vaccine* 2001 Sep 14;19(32):4835-41.
- <sup>118</sup> Joines RW, Blatter M, Abraham B, Xie F, De Clercq N, Baine Y, Reisinger KS, Kuhnen A, Parenti DL. A prospective, randomized, comparative US trial of a combination hepatitis A and B vaccine (Twinrix) with corresponding monovalent vaccines (Havrix and Engerix-B) in adults. *Vaccine* 2001 Sep 14;19(32):4710-9.
- <sup>119</sup> Wiedermann U, Kundi M, Vollmann U, Kollaritsch H, Ebner C, Wiedermann G. Different HBs antibody versus lymphoproliferative responses after application of a monovalent (hepatitis B) or combined (hepatitis A + hepatitis B) vaccine. *Int Arch Allergy Immunol* 2000 Dec;123(4):349-53.

- <sup>120</sup> MacKellar DA, Valleroy LA, Secura GM, McFarland W, Shehan D, Ford W, LaLota M, Celentano DD, Koblin BA, Torian LV, Thiede H, Janssen RS. Two decades after vaccine license: hepatitis B immunization and infection among young men who have sex with men. *Am J Public Health* 2001 Jun;91(6):965-71.
- <sup>121</sup> Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations: use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Intern Med* 1982;97:367-9.
- <sup>122</sup> Ycoh EK. Hepatitis B virus infection in children. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. *Vaccine* 1990;8 Supl:29-30.
- <sup>123</sup> «Universal Hepatitis B, immunization». *Pediatrics* 1992;89:95.
- <sup>124</sup> Van Damme P, Kane MA, Mereus A y el Viral Hepatitis Prevention Board. Integration of hepatitis B vaccination into national immunization programmes. *BMJ* 1997;314:1033-7.
- <sup>125</sup> Navarrete S, Alvarez MT, Bustamante ME, Vallejo OJ, Muñoz O, Santos JI, et al. Protection of health personnel against hepatitis B by DNA recombinant vaccine. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992 Nov;49(11):739-42.
- <sup>126</sup> Alimonos K, Nafziger AN, Murray J, Bertino JS. Prediction of response to hepatitis B vaccine in health care workers: Whose titers of antibody to hepatitis B surface antigen should be determined after a three-dose series, and what are the implications in terms of cost-effectiveness?. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26:566-71.
- <sup>127</sup> Barash C, Conn M, Di Marino A. Serological hepatitis B immunity in vaccinated health care workers. *Arch Intern Med* 1999;159:1481-3.
- <sup>128</sup> Alimons K, Nafziger A, Murray J, Bertino J. Prediction of response to hepatitis B vaccine in health care workers. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26:566-71.
- <sup>129</sup> Grupo Español de Registro de Accidentes Biológicos en Trabajadores de Atención de Salud. Accidentes biológicos en profesionales sanitarios. *Epidemiología y Prevención*. Madrid: INSALUD, 1995.
- <sup>130</sup> Gallardo MT, Masá J, Fernández-Crehuet R, Salcedo I, Irala J, Martínez D. Factores asociados a los accidentes por exposición percutánea en personal de enfermería de un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Salud Publica* 1997;71(4):369-81.
- <sup>131</sup> Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social 1/1994 de 20 de Junio.
- <sup>132</sup> B.O.E.: RD 1995/1978 por el que se establece el Cuadro de Enfermedades Profesionales en el Sistema de Seguridad Social.
- <sup>133</sup> Gestal Otero JJ. Riesgos del trabajo del personal sanitario, 2ª ed. Madrid: Interamericana/McGraw-Hill, 1993.
- <sup>134</sup> Gestal Otero JJ. Riesgos biológicos. En: Garcia-Benavides F, Ruiz C, García AM. *Salud laboral. Conceptos y técnicas para la prevención de riesgos laborales*. Barcelona: Ed Masson:1997;303-16.
- <sup>135</sup> Rothman KJ. *Epidemiología moderna. Medidas de frecuencia de una enfermedad*. Madrid: Díaz de Santos, 1987.
- <sup>136</sup> Sanz Aguado MA. La epidemiología y la estadística. En: Sánchez-Cantalejo Ramírez E. (editor). *La epidemiología y la estadística. V Encuentro Marcelino Pascua*. Granada, 1995. Ponencias. Granada: Publicaciones de la Escuela Andaluza de Salud Pública; 1996: 35-44.

- <sup>137</sup> Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research: Principles and quantitative methods. Belmont, California: Lifetime Learning Publications; 1982.
- <sup>138</sup> Silva Aycaguer LC: Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Madrid: Díaz de los Santos; 1995.
- <sup>139</sup> Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: Wiley; 1989.
- <sup>140</sup> Copas JB. Using regressions models for prediction: shrinkage and regression to the mean. *Statistical Methods in Medical Research* 1997;6:167-183.
- <sup>141</sup> Kleinbaum DG, Klein M. Logistic regression. A self-learning text. Springer-Verlag, New York: 2002.
- <sup>142</sup> Armitage P. Statistical methods in medical research. Oxford: Blackwell, 1971.
- <sup>143</sup> Norusis NJ. SPSS Advanced Statistics. Chicago: SPSS Inc., 1988.
- <sup>144</sup> Sood A, Singh D, Mehta S, Midha V, Kumar R. Response to hepatitis B vaccine in preterm babies. *Indian J Gastroenterol* 2002 Mar-Apr;21(2):52-4.
- <sup>145</sup> Louthar J, Feldman J, Rivera P, Villa N, DeHovitz J, Sepkowitz KA. Hepatitis B vaccination program at a New York City hospital: seroprevalence, seroconversion, and declination. *Am J Infect Control* 1998 Aug;26(4):423-7.
- <sup>146</sup> Cleveland JL, Siew C, Lockwood SA, Gruninger SE, Chang SB, Neidle EA, et al. Factors associated with hepatitis B vaccine response among dentists. *J Dent Res* 1994 May;73(5):1029-35
- <sup>147</sup> Safadi R, Greenboim Y, Donchin M. Impact of standard vaccination of health care workers with hepatitis B vaccine on reducing the occupational risk of infection. *J Hosp Infect* 2000 Jul;45(3):250-1.
- <sup>148</sup> Stroffolini T, Petrosillo N, Ippolito G, Lopalco A, Saggiocca L, Adamo B, et al. Hepatitis B vaccination coverage among healthcare workers in Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998 Oct;19(10):789-91.
- <sup>149</sup> Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:196-204.
- <sup>150</sup> Desombere I, Van der Wielen M, Van Damme P, Stoffel M, De Clercq N, Goilav C, et al. Immune response of HLA DQ2 positive subjects, vaccinated with HBsAg/AS04, a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *Vaccine* 2002 Jun 7;20(19-20):2597-602.
- <sup>151</sup> Ramos I, Oliveira J, Alves V, Corte-Real R, Santos-Rosa M, Silvestre AM. Immunologic and epidemiologic characterization of non-responders/low-responders to hepatitis B vaccine. *Acta Med Port* 2000 Jul-Aug;13(4):159-65.
- <sup>152</sup> Thoelen S, De Clercq N, Tornieporth N. A prophylactic hepatitis B vaccine with a novel adjuvant system. *Vaccine* 2001 Mar 21;19(17-19):2400-3.
- <sup>153</sup> Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM, Williams A, Zuckerman AJ. Immune response to a new hepatitis B vaccine in healthcare workers who had not responded to standard vaccine: randomised double blind dose-response study. *BMJ* 1997 Feb 1;314(7077):329-33.
- <sup>154</sup> Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998 Jul;15(1):1-8.

- <sup>155</sup> Rogan PD, Duguid JK. Immunisation of staff of a regional blood transfusion centre with a recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 1991;22:5-9.
- <sup>156</sup> Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989 Sep 14;321(11):708-12.
- <sup>157</sup> Marescot MR, Budkowska A, Pillot J, Debre P. HLA linked immune response to S and pre-S2 gene products in hepatitis B vaccination. *Tissue Antigens* 1989;33:495-500.
- <sup>158</sup> McAleenan R, Kenny F. I Hepatitis B immunisation-is there a need to assess individual response to the vaccine? *Ir Med J* 1990 Dec;83(4):154-5.
- <sup>159</sup> Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Taylor PE, Alter HJ. The immune response of healthy adults to a reduced dose of hepatitis B vaccine. *Med Virol* 1981;8:123-9.
- <sup>160</sup> Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE, et al. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and subtype cross-protection. *New Engl J Med* 1982;307:1481-6.
- <sup>161</sup> Jaiswal SP, Asolkar MV, Vijayvargiya R, Chitnis DS. Immunogenicity of low dose hepatitis B vaccine by the intradermal route & persistence of anti-HBs after three years. *Indian J Med Res* 1995 Sep;102:129-33.
- <sup>162</sup> Krugman S, Davidson M. Hepatitis B vaccine: prospects for duration of immunity. *Yale J Biol Med* 1987 Jul-Aug;60(4):333-9.
- <sup>163</sup> Pasko MT, Beam TR Jr. Persistence of anti-HBs among health care personnel immunized with hepatitis B vaccine. *Am J Public Health* 1990 May;80(5):590-3.
- <sup>164</sup> Aubert A, Naveau S, Poynard T, Maillard MF, Pillot J, Chaput JC. Evaluation of hepatitis B vaccination in a Paris hospital personnel. 386 subjects. *Presse Med* 1987 Jul 11-18;16(27):1313-6.
- <sup>165</sup> Aspinall S, Hauman CH, Bos P, Zulch RN. Varying antibody response in dental health care workers vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine. *J Dent Assoc S Afr* 1991 Jun;46(6):321-4.
- <sup>166</sup> Struve J, Aronsson B, Frenning B, Granath F, von Sydow M, Weiland O. Intramuscular versus intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine: a comparison of response rates and analysis of factors influencing the antibody response. *Scand J Infect Dis* 1992;24(4):423-9.
- <sup>167</sup> Wismans P, van Hattum J, Stelling T, Poel J, de Gast GC. Effect of supplementary vaccination in healthy non-responders to hepatitis B vaccination. *Hepatogastroenterology* 1988;35:78-9.
- <sup>168</sup> Dienstag JL, Werner BG, Polk BF, Snyderman DR, Craven DE, Platt R, et al. Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety, immunogenicity, and indicators of efficacy. *Ann Intern Med* 1984 Jul;101(1):34-40.
- <sup>169</sup> Zanetti AR, Tanzi E, Pozzi A, Romano L, Bergamini F. Yeast-derived hepatitis B vaccine in dental students. A three-year follow-up study. *Vaccine* 1990 Jun;8(3):205-8.
- <sup>170</sup> Lindsay KL, Herbert DA, Gitnick GL. Hepatitis B vaccine: Low postvaccination immunity in hospital personnel given gluteal injections. *Hepatology* 1985;5:1088-90.
- <sup>171</sup> Horowitz MM, Ershler WB, McKinney WP, Battiola RJ. Duration of immunity after hepatitis B vaccination: efficacy of low-dose booster vaccine. *Ann Intern Med* 1988 Feb;108(2):185-9.

- <sup>172</sup> Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA* 1985 Dec 13;254(22):3187-9.
- <sup>173</sup> Honorati MC, Mariani E, Dolzani P, Facchini A. Biological parameters influencing the immunological response to plasma derived and recombinant hepatitis B vaccines. *Ann Ist Super Sanita* 1996;32(3):369-4.
- <sup>174</sup> Hollinger FB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989 Sep 4;87(3A):36S-40S.
- <sup>175</sup> Morris CA, Oliver PR, Reynolds F, Selkon JB. Intradermal hepatitis B immunization with yeast-derived vaccine: serological response by sex and age. *Epidemiol Infect* 1989 Oct;103(2):387-94.
- <sup>176</sup> Westmoreland D, Player V, Heap DC, Hammond A. Immunization against hepatitis B--what can we expect? Results of a survey of antibody response to immunization in persons 'at risk' of occupational exposure to hepatitis B. *Epidemiol Infect* 1990 Jun;104(3):499-509.
- <sup>177</sup> Bock HL, Kruppenbacher J, Sanger R, Hobel W, Clemens R, Jilg W. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1996;156:2226-31.
- <sup>178</sup> Winter AP, Follett E, McIntyre J, Stewart J, Symington IS. Influence of smoking on immunological responses to hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1994;12 (9):771-2.
- <sup>179</sup> Wood RC, MacDonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M, Osterholm MT. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 1993 Dec 22-29;270(24):2935-2939.
- <sup>180</sup> Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Bradshaw SE, Lemon SM. Impaired immunogenicity of hepatitis B vaccine in obese persons. *N Engl J Med* 1986 May 22;314(21):1393.
- <sup>181</sup> Koff RS. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. *JAMA* 1994 Jul 20;272(3):201.
- <sup>182</sup> Zajac BA, West DJ, McAleer WJ, Scolnick EM. Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *J Infect* 1986 Jul;13 Suppl A:39-45.
- <sup>183</sup> Coleman PJ, Shaw FE Jr, Serovich J, Hadler SC, Margolis HS. Intradermal hepatitis B vaccination in a large hospital employee population. *Vaccine* 1991 Oct 9(10):723-7.
- <sup>184</sup> Vellinga A, Van Damme P, Bruckers L, Weyler JJ, Molenberghs G, Meheus A. Modelling long-term persistence of hepatitis B antibodies after vaccination. *J Med Virol* 1999 Feb; 57(2):100-3.
- <sup>185</sup> Leroux-Roels G, et al. Hepatitis B vaccine containing surface antigen and selected preS1 and preS2 sequences. Immunogenicity in poor responders to hepatitis B vaccines. *Vaccine* 1997 Nov;15(16):1732-6.
- <sup>186</sup> Hadler SC, de Monzon MA, Lugo DR, Perez M. Effect of timing of hepatitis B vaccine doses on response to vaccine in Yucpa Indians. *Vaccine* 1989 Apr;7(2):106-10.
- <sup>187</sup> Dentico P, Buongiorno R, Volpe A, Zavoiani A, Pastore G, Schiraldi O. Long-term immunogenicity safety and efficacy of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults. *Eur J Epidemiol* 1992 Sep;8(5):650-5.
- <sup>188</sup> Cremades M, Bas J, Mayor A, Laguna P, Sanjose L, Bruguera M. Vacuna recombinante de la hepatitis B en personal sanitario. Inmunogenicidad de una pauta rápida de vacunaci3n. *Med Clin (Barc)* 1989 Dec 2;93(18):684-6.

- <sup>189</sup> Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, Egan K, Zein NN. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2001 Apr;7(4):314-20.
- <sup>190</sup> Young MD, Gooch WM 3rd, Zuckerman AJ, Du W, Dickson B, Maddrey WC. Comparison of a triple antigen and a single antigen recombinant vaccine for adult hepatitis B vaccination. *J Med Virol* 2001 Jul;64(3):290-8.
- <sup>191</sup> Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002 Dec 1;35(11):1368-75.
- <sup>192</sup> Struve J. Response to a booster dose 18 months after a low anti-HBs response (10-99 IU/l) to three doses intradermally or intramuscularly administered recombinant hepatitis B vaccine. *Infection* 1995;23:42-5.
- <sup>193</sup> Hess G, Hingst V, Cseke J, Bock HL, Clemens R. Influence of vaccination schedules and host factors on antibody response following hepatitis B vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992 Apr;11(4):334-40.
- <sup>194</sup> Trivello R et al. Persistence of antiHBs antibodies in health care personnel vaccinated with plasma-derived hepatitis B vaccine and response to recombinant DNA HB booster vaccine. *Vaccine* 1995;13:139-41.
- <sup>195</sup> Ferraz ML, Silva AE, Kemp VL, Cruz CN, Guimaraes RX. Evaluation of the immunological response to hepatitis B vaccine in health care professionals. *Rev Assoc Med Bras* 1992 Jan-Mar;38(1):5-8.
- <sup>196</sup> De Rave S, Heijtkink RA, Bakker-Bendik M, Boot J, Schalm SW. Immunogenicity of standard and low dose vaccination using yeast-derived recombinant hepatitis B surface antigen in elderly volunteers. *Vaccine* 1994;12:532-4.
- <sup>197</sup> Tele SA, Martins RM, Lopes CL, dos Santos MA, Souza KP, Yoshida CF. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine (Euvax-B) in haemodialysis patients and staff. *Eur J Epidemiol* 2001;17(2):145-9.
- <sup>198</sup> Morales JM, Jaqueti J, Viña C. Revisión metaanalítica de la respuesta por sexo a la vacunación contra la hepatitis en personal hospitalario. *Aten Primaria* 1993;12:99-101.
- <sup>199</sup> Navarro JF, Teruel JL. Hepatitis B vaccine, hepatitis C virus infection, and haemodialysis. Letter. *Lancet* 1995;346:845.
- <sup>200</sup> Wiström J. Intramuscular vs Intradermal Hepatitis B Vaccination: A 6- Year Follow-up. Letter. *JAMA* 1995;273:1835-6.
- <sup>201</sup> Ramon JM, Micheo C, Cerdo C, Casas I, Escriba JM. Immune response to hepatitis B vaccine produced with genetic engineering. *Rev Clin Esp* 1991 Feb;188(2):68-71.
- <sup>202</sup> Corrao G, Calleri M, Zotti M, Barral C, Russo R, Garella D, et al. Immune response to anti-HBV vaccination: study of conditioning factors. *Eur J Epidemiol* 1988 Dec;4(4):492-6.
- <sup>203</sup> Yvonne B, Coursaget P, Chotard J, Sarr M, NDoye R, Chiron JP, et al. Hepatitis B vaccine in infants from an endemic area: long-term anti-HBs persistence and revaccination. *J Med Virol* 1987 Aug;22(4):315-21.
- <sup>204</sup> Gesemann M, Scheiermann N. Quantification of hepatitis B vaccine-induced antibodies as a predictor of anti-HBs persistence. *Vaccine* 1995;13:443-7.
- <sup>205</sup> Shokri F, Amani A. High rate of seroconversion following administration of a single supplementary dose of recombinant hepatitis B vaccine in Iranian healthy nonresponder neonates. *Med Microbiol Immunol* 1997;185:231-5.

- 
- <sup>206</sup> Inskip HM, Hall AJ, Chotard J, Loik F, Whittle H. Hepatitis B vaccine in the Gambian Expanded Programme on Immunization: factors influencing antibody response. *Int J Epidemiol* 1991 Sep;20(3):764-9.
- <sup>207</sup> Simo J, Gaztambide M, Fernandez P, Pena M. Hepatitis B vaccine immunoresponsiveness in adolescents: a revaccination proposal after primary vaccination. *Vaccine* 1996 Feb;14(2):103-6.
- <sup>208</sup> Reutter J, Bart PA, Francioli P, Safary A, Frei PC. Production of antibody to hepatitis A virus and hepatitis B surface antigen measured after combined hepatitis A/hepatitis B vaccination in 242 adult volunteers. *J Viral Hepat* 1998 May;5(3):205-11.
- <sup>209</sup> Propst T, 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 Dec;32(6):1041-5.
- <sup>210</sup> McKinney WP, Russler SK, Horowitz MM, Battiola RJ, Lee MB. Duration of response to intramuscular versus low dose intradermal hepatitis B booster immunization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991 Apr;12(4):226-30.
- <sup>211</sup> Hasselhorn HM, Kralj N, Hofmann F, Nubling M, Berthold H. Non- and low-response after preventive hepatitis B vaccination. *Gesundheitswesen* 1997 May;59(5):321-8.
- <sup>212</sup> Poirriez J. Some questions to be raised about the hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2002 Mar 15;20(13-14):1696-8.
- <sup>213</sup> Carotenuto et al. Response to hepatitis B vaccine in a cohort of Gambian children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:215-20.
- <sup>214</sup> Encuesta Nacional de Salud de España 1997. Secretaría Técnica. Centro de Publicaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- <sup>215</sup> Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. *Am J Med* 1997 Sep; 103(3):217-22.
- <sup>216</sup> Van Thiel DH, Gavaler JS. Response to HBV vaccination in patients with severe liver disease. Absence of an HLA effect. *Dig Dis Sci* 1992 Sep;37(9):1447-51.
- <sup>217</sup> Nalpas B, Thepot V, Driss F, Pol S, Courouce AM, Saliou P, et al. Secondary immune response to hepatitis B virus vaccine in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1993 Apr;17(2): 295-8.
- <sup>218</sup> Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA, Marshall LE, Grossman CJ, Myre SA, et al. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci* 1988 Mar;33(3):263-9.
- <sup>219</sup> McMahon BJ, Wainwright K, Bulkow L, Parkinson AJ, Lindenbaum M, Wainwright R, et al. Response to hepatitis B vaccine in Alaska natives with chronic alcoholism compared with non-alcoholic control subjects. *Am J Med* 1990 May;88(5):460-4.
- <sup>220</sup> Chlabicz S, Grzeszczuk A. Hepatitis B virus vaccine for patients with hepatitis C virus infection. *Infection* 2000 Nov-Dec;28(6):341-5.
- <sup>221</sup> Navarro JF, Teruel JL, Mateos M, Ortuno J. Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1994 Feb;41(2):113-6.

- <sup>222</sup> Arslan M, Wiesner RH, Sievers C, Egan K, Zein NN. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2001 Apr;7(4):314-20.
- <sup>223</sup> Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroede S, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:230-4.
- <sup>224</sup> Fraser GM, Ochana N, Fenyves D, Neumann L, Chazan R, Niv Y, Chaimovitch S. Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients. *J Hepatol* 1994 Sep;21(3):450-4.
- <sup>225</sup> Peces R, Lares AS. Persistence of immunologic memory in long-term hemodialysis patients and healthcare workers given hepatitis B vaccine: role of a booster dose on antibody response. *Nephron* 2001 Oct;89(2):172-6.
- <sup>226</sup> Buti M, Viladomiu L, Jardi R, Olmos A, Rodriguez JA, Bartolome J, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992;12(3):144-7.
- <sup>227</sup> Kramer J, Stachowski J, Barth C, Ujhelyi E, Tarjan V, Sulowicz W, et al. Genetic regulation of the impaired immune response to hepatitis-B vaccine associated with low TCR density in end stage renal disease patients: contribution of complement C4 and factor B alleles. *Immunol Lett* 1997 Oct;59(1):13-9.
- <sup>228</sup> Turan M, Ozdemir F, Micozkadioglu H, Arat Z, Gulmus S, Haberal M. Importance of A3 allele of HLA class I in response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease patients. *Tissue Antigens* 2002 Dec;60(6):558.
- <sup>229</sup> Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, Hesley TM, West DJ, Chan IS, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002 Aug;40(2):365-72.
- <sup>230</sup> Oguz Y, Doganci L, Vural A. Seroconversion rates of two different doses of hepatitis B vaccine in Turkish haemodialysis patients. *Cent Eur J Public Health* 2001 Feb;9(1):44-5.
- <sup>231</sup> Jha R, Lakhtakia S, Jaleel MA, Narayan G, Hemlatha K. Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) induced seroprotection in end stage renal failure patients to hepatitis B in vaccine non-responders. *Ren Fail* 2001 Sep;23(5):629-36.
- <sup>232</sup> Bouter KP, Diepersloot RJ, Wismans PJ, Gmelig FH, Hoekstra JB, Heijtkink RA, et al. Humoral immune response to a yeast-derived hepatitis B vaccine in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992 Jan-Feb;9(1):66-9.
- <sup>233</sup> Pagani S, Cruciani L, Chianelli M, Procaccini E, Pozzilli P. Thymopentin administration and increase of seroconversion after B-hepatitis vaccine in diabetic patients. *Diabetes Res* 1989 Dec;12(4):199-201.
- <sup>234</sup> Marseglia G, Alibrandi A, d'Annunzio G, Gulminetti R, Avanzini MA, Marconi M, et al. Long term persistence of anti-HBs protective levels in young patients with type 1 diabetes after recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2000 Nov 22;19(7-8):680-3.
- <sup>235</sup> Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS* 1994 Apr;8(4):558-9.
- <sup>236</sup> Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1988 Jul 15; 109(2):101-5.

- <sup>237</sup> Loke RH, Murray-Lyon IM, Coleman JC, Evans BA, Zuckerman AJ. Diminished response to recombinant hepatitis B vaccine in homosexual men with HIV antibody: an indicator of poor prognosis. *J Med Virol* 1990 Jun;31(2):109-11.
- <sup>238</sup> Rumi M. Suboptimal response to hepatitis B vaccine in drug users. *Arch Intern Med* 1991; 151 (3):574-8.
- <sup>239</sup> Adell C, Bayas JM, Vilella A, Perales M, Vidal J, Bertran MJ et al. Vacunación de pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Med Clin (Barc)* 2002;119(11): 405-9.
- <sup>240</sup> Jabaaij L, Grosheide PM, Heijtkink RA, Duivenvoorden HJ, Ballieux RE, Vingerhoets AJ. Influence of perceived psychological stress and distress on antibody response to low dose rDNA hepatitis B vaccine. *J Psychosom Res* 1993 May;37(4) 361-9.
- <sup>241</sup> Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Bonneau RH, Malarkey W, Kennedy S, Hughes J. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom Med* 1992 Jan-Feb;54(1):22-9.
- <sup>242</sup> Quaglio G, Talamini G, Lugoboni F, Lechi A, Venturini L, Jarlais DC, et al. Compliance with hepatitis B vaccination in 1175 heroin users and risk factors associated with lack of vaccine response. *Addiction* 2002 Aug;97(8):985-92.
- <sup>243</sup> Wilson CM, Ellenberg JH, Sawyer MK, Belzer M, Crowley-Nowick PA, Puga A, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV infected and high-risk HIV uninfected adolescents in the REACH cohort. *J Adolesc Health* 2001 Sep;29(3 Suppl):123-9.
- <sup>244</sup> Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000 Jan 18;18(13):1161-5.
- <sup>245</sup> Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, Yunis EJ, Dienstag JL, Werner BG, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. *Ann Intern Med* 1986 Sep;105(3):356-60.
- <sup>246</sup> Desombere I, Willems A, Leroux-Roels G. Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA genes are involved. *Tissue Antigens* 1998 Jun;51(6):593-604.
- <sup>247</sup> Kruskall MS, Alper CA, Awdeh Z, Yunis EJ, Marcus-Bagley D. The immune response to hepatitis B vaccine in humans: inheritance patterns in families. *J Exp Med* 1992 Feb 1;175(2):495-502.
- <sup>248</sup> Goudeau A, et al. Comparative multicentre study of the immunogenicity of different hepatitis B vaccines in healthy volunteers. *Postgrad Med J* 1987;63 Suppl 2:125-8.
- <sup>249</sup> Egea E, Iglesias A, Salazar M, Morimoto C, Kruskall MS, Awdeh Z, et al. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med* 1991 Mar 1;173(3):531-8.
- <sup>250</sup> Jones CD, Page M, Bacon A, Cahill E, Bentley M, Chatfield SN. Characterization of the T- and B-cell immune response to a new recombinant pre-S1, pre-S2 and SHBs antigen containing hepatitis B vaccine (Hepagene); evidence for superior anti-SHBs antibody induction in responder mice. *J Viral Hepat* 1998 Nov;5 Suppl 2:5-8.
- <sup>251</sup> Zuckerman JN. Hepatitis B third-generation vaccines: improved response and conventional vaccine non-response-third generation pre-S/S vaccines overcome non-response. *J Viral Hepat* 1998 Nov;5 Suppl 2:13-5.

- <sup>252</sup> De Silvestri A, Pasi A, Martinetti M, Belloni C, Tinelli C, Rondini G, et al. Family study of non-responsiveness to hepatitis B vaccine confirms the importance of HLA class III C4A locus. *Genes Immun* 2001 Nov;2(7):367-72.
- <sup>253</sup> Martinetti M, De Silvestri A, Belloni C, Pasi A, Tinelli C, Pistorio A, et al. Humoral response to recombinant hepatitis B virus vaccine at birth: role of HLA and beyond. *Clin Immunol* 2000 Dec;97(3):234-40.
- <sup>254</sup> Yuen MF, et al. Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine without booster doses in children. *Hepatology* 1999 Mar;29(3):924-7.
- <sup>255</sup> Chiaramonte M, Majori S, Ngatchu T, Moschen ME, Baldo V, Renzulli G, et al. Two different dosages of yeast derived recombinant hepatitis B vaccines: a comparison of immunogenicity. *Vaccine* 1996 Feb;14(2):135-7.
- <sup>256</sup> Wu JS, et al. Hepatitis B Vaccination in High-Risk Infants: 10-Year Follow-Up. *J Infect Dis* 1999 Jun;179(6):1319-25.
- <sup>257</sup> Tron F, Degos F, Brechot C, Courouze AM, Goudeau A, Marie FN, et al. Randomized dose range study of a recombinant hepatitis B vaccine produced in mammalian cells and containing the S and PreS2 sequences. *J Infect Dis* 1989 Aug;160(2):199-204.
- <sup>258</sup> McDermott AB, Cohen SB, Zuckerman JN, Madrigal JA. Human leukocyte antigens influence the immune response to a pre-S/S hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1999 Jan 28;17(4):330-9.
- <sup>259</sup> Goldfarb J, et al. Comparison study of the immunogenicity and safety of 5- and 10-microgram dosages of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1996 Sep;15(9):768-71.
- <sup>260</sup> Fendrick AM, et al. Clinical and economic impact of a combination Haemophilus influenzae and Hepatitis B vaccine: estimating cost-effectiveness using decision analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999 Feb;153(2):126-36.
- <sup>261</sup> Diez-Delgado J, Dal-Re R, Llorente M, Gonzalez A, Lopez J. Hepatitis B component does not interfere with the immune response to diphtheria, tetanus and whole-cell Bordetella pertussis components of a quadrivalent (DTPw-HB) vaccine: a controlled trial in healthy infants. *Vaccine* 1997 Aug-Sep;15(12-13):1418-22.
- <sup>262</sup> Aristegui J, Garrote E, Gonzalez A, Arrate JP, Perez A, Vandepapeliere P. Immune response to a combined hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 1997 Jan;15(1):7-9.
- <sup>263</sup> Giammanco G, Li Volti S, Mauro L, Bilancia GG, Salemi I, Barone P, et al. Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. *Vaccine* 1991 Oct;9(10):747-50.
- <sup>264</sup> Pallas JR, Gómez MS, Llorca J, Delgado M. Vacunación de la hepatitis B. Indicaciones del test serológico posvacunal y la dosis de refuerzo. *Rev Esp Salud Publica* 2000 Sep-Dec;74(5-6):475-82.
- <sup>265</sup> Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986 Jul 24;315(4):209-14.
- <sup>266</sup> Honorati MC, Palareti A, Dolzani P, Busachi CA, Rizzoli R, Facchini A. A mathematical model predicting anti-hepatitis B virus surface antigen (HBs) decay after vaccination against hepatitis B. *Clin Exp Immunol* 1999 Apr;116(1):121-6.

- <sup>267</sup> Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, Hall A. Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002 Sep 14;325(7364):569.
- <sup>268</sup> Bulkow LR, Wainwright RB, McMahon BJ, Parkinson AJ. Increases in levels of antibody to hepatitis B surface antigen in an immunized population. *Clin Infect Dis* 1998 Apr;26(4):933-7.
- <sup>269</sup> Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population--results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997 Mar;175(3):674-7.
- <sup>270</sup> Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, Parkinson AJ, Harpster AP. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. Seven-year results. *Arch Intern Med* 1991 Aug;151(8):1634-6.
- <sup>271</sup> Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 1988 Apr;6(2):201-7.
- <sup>272</sup> Poovorawan Y, et al. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992 Oct;11(10) 816-21.
- <sup>273</sup> Lo KJ, Lee SD, Tsai YT, Wu TC, Chan CY, Chen GH, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988 Nov-Dec;8(6):1647-50.
- <sup>274</sup> Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2000 Nov 22;19(7-8):877-85.
- <sup>275</sup> Huang LM, et al. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1999 Mar;29(3):954-9.
- <sup>276</sup> Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou S, Kong W, Smego RA Jr. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993 Sep;17(3):475-9.
- <sup>277</sup> Gesemann M, Scheiermann N. Hepatitis B vaccine boosting among young healthy adults. *Lancet* 1995 Feb 11;345(8946):395-6.
- <sup>278</sup> Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Decline of anti-HBs after hepatitis B vaccination and timing of revaccination. *Lancet* 1990 Jan 20;335(8682):173-4.
- <sup>279</sup> Williams JL, Christensen CJ, McMahon BJ, Bulkow LR, Cagle HH, Mayers JS, et al. Evaluation of the response to a booster dose of hepatitis B vaccine in previously immunized healthcare workers. *Vaccine* 2001 Jul 16;19(28-9):4081-5.
- <sup>280</sup> Datta SD, Fiore AE, Mast E, Bell B, Margolis H. Routine booster doses of hepatitis B vaccine for health care workers are not necessary. *Arch Intern Med* 2000 Nov 13;160(20):3170-1.
- <sup>281</sup> Duval B, Boulianne N, De Serres G, De Wals P, Masse R, Trudeau G. Preadolescent non- and hyporesponders following three doses of hepatitis B vaccine need only one more dose. *Vaccine* 2002 Nov 1;20(31-32):3632-4.
- <sup>282</sup> Kim MJ, Nafziger AN, Harro CD, Keyserling HL, Ramsey KM, Drusano GL, et al. Revaccination of healthy nonresponders with hepatitis B vaccine and prediction of seroprotection response. *Vaccine* 2003 Mar 7;21(11-12):1174-9.
- <sup>283</sup> Rendi-Wagner P, Wiedermann G, Stemberger H, Kollaritsch H. New vaccination strategies for low- and non-responders to hepatitis B vaccine. *Wien Klin Wochenschr* 2002 Mar 28;114(5-6):175-80.

- <sup>284</sup> Eyigun CP, et al. A comparative trial of two surface subunit recombinant hepatitis B vaccines vs a surface and PreS subunit vaccine for immunization of healthy adults. *J Viral Hepat*. 1998 Jul;5(4):265-9.
- <sup>285</sup> Jacques P, Moens G, Desombere I, Dewijngaert J, Leroux-Roels G, Wettendorff M, et al. The immunogenicity and reactogenicity profile of a candidate hepatitis B vaccine in an adult vaccine non-responder population. *Vaccine* 2002 Nov 1;20(31-32):3644-9.
- <sup>286</sup> Levie K, Gjorup I, Skinhoj P, Stoffel M. A 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix-B in healthy young adults. *Scand J Infect Dis* 2002;34(8):610-4.
- <sup>287</sup> Ambrosch F, Wiedermann G, Kundi M, Leroux-Roels G, Desombere I, Garcon N, et al. A hepatitis B vaccine formulated with a novel adjuvant system. *Vaccine* 2000 Apr 14;18(20):2095-101.
- <sup>288</sup> Sonmez E, Sonmez AS, Bayindir Y, Coskun D, Ariturk S. Antihepatitis B response to hepatitis B vaccine administered simultaneously with tetanus toxoid in nonresponder individuals. *Vaccine* 2002 Dec 13;21(3-4):243-6.
- <sup>289</sup> Young MD, Rosenthal MH, Dickson B, Du W, Maddrey WC. A multi-center controlled study of rapid hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine. *Vaccine* 2001 May 14;19(25-26):3437-43.
- <sup>290</sup> Zuckerman JN, Zuckerman AJ, Symington I, Du W, Williams A, Dickson B, et al. Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequate responders to current vaccines. *Hepatology* 2001 Oct;34(4 Pt 1):798-802.
- <sup>291</sup> Page M, Jones CD, Bailey C. A novel, recombinant triple antigen hepatitis B vaccine (Hepacare). *Intervirology* 2001;44(2-3):88-97.
- <sup>292</sup> Young MD, Schneider DL, Zuckerman AJ, Du W, Dickson B, Maddrey WC. Adult hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine. *Hepatology* 2001 Aug;34(2):372-6.
- <sup>293</sup> Raz R, Koren R, Bass D. Safety and immunogenicity of a new mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S1 and Pre-S2 antigens in adults. *Isr Med Assoc J* 2001 May;3(5):328-32.
- <sup>294</sup> Shapira MY, Zeira E, Adler R, Shouval D. Rapid seroprotection against hepatitis B following the first dose of a Pre-S1/Pre-S2/S vaccine. *J Hepatol* 2001 Jan;34(1):123-7.
- <sup>295</sup> Woo PC, Wong LP, Zheng BJ, Yuen KY. Unique immunogenicity of hepatitis B virus DNA vaccine presented by live-attenuated *Salmonella typhimurium*. *Vaccine* 2001 Apr 6;19(20-22):2945-54.
- <sup>296</sup> Wu YZ, Zhao JP, Wan Y, Jia ZC, Zhou W, Bian J, et al. Mimovirus: a novel form of vaccine that induces hepatitis B virus-specific cytotoxic T-lymphocyte responses in vivo. *J Virol* 2002 Oct;76(20):10264-9.
- <sup>297</sup> Swain WE, Heydenburg D, Wu MS, Barr LJ, Fuller JT, Culp J, et al. Tolerability and immune responses in humans to a PowderJect DNA vaccine for hepatitis B. *Dev Biol (Basel)* 2000;104:115-9.
- <sup>298</sup> Jain A, Mathur US, Jandwani P, Gupta RK, Kumar V, Kar P. A multicentric evaluation of recombinant DNA hepatitis B vaccine of Cuban origin. *Trop Gastroenterol* 2000 Jan-Mar;21(1):14-7.

- <sup>299</sup> Alward WLM, McMahon BJ, Hall DB, Heyward WL, Francis OP, Bender TR. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis* 1985;151:604-9.
- <sup>300</sup> Kesler K, et al. Immune responses of prematurely born infants to hepatitis B vaccination: results through three years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998 Feb;17(2):116-9.
- <sup>301</sup> Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine - do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003 Jan;10(1):1-6.
- <sup>302</sup> Chadha MS, Arankalle VA. Ten-year serological follow up of hepatitis B vaccine recipients. *Indian J Gastroenterol* 2000 Oct-Dec;19(4):168-71.
- <sup>303</sup> Watson B, West DJ, Chilkatowsky A, Piercy S, Ioli VA. Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2001 Apr 30;19(23-24):3164-8.
- <sup>304</sup> Ayerbe MC, Perez-Rivilla A. Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. *Eur J Epidemiol* 2001;17(2):150-6.
- <sup>305</sup> Dentico P, Crovari P, Lai PL, Ponzio F, Safary A, Pellegrino A, et al. Anamnestic response to administration of purified non-adsorbed hepatitis B surface antigen in healthy responders to hepatitis B vaccine with long-term non-protective antibody titres. *Vaccine* 2002 Nov 1;20(31-32):3725-30.
- <sup>306</sup> Seto D, West DJ, Ioli VA. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Aug;21(8):793-5.