

# **RESPUESTA INMUNE ESPECIFICA A LA VACUNA DEL VIRUS DE HEPATITIS B EN EL EQUIPO DE SALUD DE UN CENTRO MEDICO DE CORDOBA, ARGENTINA**

Cáceres Ruiz Díaz Aldo Javier <sup>1</sup>

Tenaglia Magdalena <sup>1</sup>

Ré Viviana <sup>2</sup>

Isa María Beatríz<sup>1,2</sup>

(1) Laboratorio de Microbiología, área de Virología, Clínica Universitaria Reina Fabiola,  
Córdoba

(2) Instituto de Virología "Dr. J. M. Vanella" - Inviv, Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad Nacional de Córdoba

Correspondencia: Cáceres Ruiz Díaz Aldo Javier. Laboratorio de Microbiología, área de  
Virología. Oncativo 1248, Córdoba. 0351 414-2121- virologia.curf@gmail.com ,  
bioq.ruizdiaz.aldo@gmail.com

## **RESUMEN**

La vacunación es la medida más eficaz para reducir la incidencia de la hepatitis B. El objetivo del estudio fue conocer el estado de vacunación contra el VHB y constatar la respuesta inmune post-vacunal en el equipo de salud de un centro médico de Córdoba. Entre el 2013 y 2015 se recolectaron 420 muestras de suero. Del total de la población estudiada, 257 (61,2%) recibieron esquema completo (3 dosis); 119 (28,3%) esquema incompleto y 44 (10,5%) no se vacunaron. En el grupo que recibió el esquema completo, un 83,7% reflejó niveles de anticuerpos protectores superiores a los 10 mUI/mL que se mantuvieron por más de 10 años, con un nivel promedio superior a 241 mUI/mL. En los 42 (16,3%) restantes no se detectó respuesta positiva (niveles de anticuerpos <10 mUI/ml). Del grupo de negativos, a 12 de ellos se le colocó un refuerzo vacunal. Un mes después, se realizó la detección de los anti-HBs demostrando seroconversión en 66,7% (8/12), corroborando que estos individuos fueron respondedores iniciales a la vacunación y los 4 restantes fueron no respondedores, esto nos llevó a concluir que es importante colocar refuerzo vacunal a individuos vacunados que desconozcan su respuesta inicial específica contra el VHB y que posean niveles de anticuerpos < a 10 mUI/ml a los fines de poder determinar o corroborar la eficacia de la vacunación.

Por lo tanto, se debe enfatizar en la recomendación de la vacunación y la evaluación de la inmunidad temprana post-vacunal, para documentar con exactitud si se ha producido una respuesta inmunitaria efectiva contra VHB.

**Palabras claves:** virus de la hepatitis B, anticuerpos anti- HBs, vacuna hepatitis B.

## INTRODUCCION

La hepatitis B es una enfermedad infecciosa potencialmente mortal causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Puede causar hepatopatía crónica y conlleva un alto riesgo de muerte por cirrosis y cáncer hepático. La Organización Mundial de la Salud estima que cerca de 2 billones de personas se han infectado con el VHB, más de 350 millones poseen infección crónica y cerca de 1 millón muere cada año por alguna secuela aguda o crónica debido a una infección primaria con este virus. Asimismo, cada año se producen 10 y 30 millones de nuevas infecciones, siendo la mayoría niños y adolescentes (1,2).

La prevalencia mundial de la infección varía en los diferentes países, con regiones de alta ( $\geq 8\%$ ), intermedia (2-8%) y baja ( $\leq 2\%$ ) endemidad (1). La mayor prevalencia de VHB se encuentra en el sureste asiático y en África del sur y ecuatorial. En América del Sur el número de portadores del VHB aumenta del Sur al Norte. Argentina está considerada como un país con endemidad baja (menor al 2% de incidencia) (3-5).

La vacunación es la medida más eficaz para reducir la incidencia mundial de la hepatitis B, siendo una opción económicamente ventajosa en cuanto a la relación costo-beneficio. En 1992, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que todos los países apliquen una política de vacunación contra la hepatitis B a fin de prevenir y controlar la infección evitando sus secuelas a corto y a largo plazo (6,7). En Argentina, según la ley Nacional N° 24.151, promulgada el 22 de octubre de 1992, se declaró obligatoria en todo el territorio de la República la vacunación contra la hepatitis B para todas las personas que desarrollen actividades en el campo de la salud en establecimientos sanitarios o en aquellos donde existan servicios de protección, prevención, control, recuperación y/o rehabilitación de personas sanas o enfermas (8).

De acuerdo a los estándares internacionales, la inmunización se realiza siguiendo un esquema de tres dosis aplicadas a intervalos de un mes entre la primera y la segunda y seis meses entre la primera y la tercera dosis. Se considera que un individuo está protegido frente a VHB cuando tiene un nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie viral (anti-HBs) igual o superior a 10 mUI/mL, constatando la respuesta post-vacuna al mes del esquema completo. En este contexto es denominado "no respondedor" aquel individuo que no desarrolla una protección de anti-HBs después de completar dos series completas de vacunación contra la hepatitis B (9,10).

Siguiendo este esquema, la vacuna induce niveles protectores de anticuerpos anti-HBs por encima de 95% en infantes, niños y adolescentes y en más del 90% en adultos menores de 40 años. Después de los 40 años la inmunogenicidad puede ser menor a 90% y por encima de los 60 años puede estar entre 65% a 75% (11).

La prevención adecuada contra las enfermedades inmunoprevenibles es importante porque protege al personal de salud de la adquisición de enfermedades, mucha de las cuales poseen complicaciones serias en el adulto y, a su vez, evita que el personal actúe como fuente de propagación de agentes infecciosos entre los pacientes, especialmente en aquellos que poseen un riesgo mayor, como es el caso de los inmunocomprometidos (12,13).

El objetivo del estudio fue conocer el estado de vacunación contra el VHB y constatar la respuesta inmune post-vacunal en un grupo de trabajadores del equipo de salud perteneciente a un centro médico de Córdoba Capital, Argentina.

## **MATERIALES Y METODOS**

**Tipo de Estudio:** epidemiológico, prospectivo, descriptivo.

**Población de estudio:**

Entre enero del 2013 y diciembre del 2015 se llevó a cabo la recopilación de los datos y la extracción de la muestra del personal de salud del nosocomio. Se recolectaron 420 muestras de suero del personal que accedió al estudio, representando aproximadamente el 65% del personal de la clínica. Se registraron y analizaron los datos según: edad, genero, número de dosis, tiempo transcurrido desde la última dosis del esquema y los niveles de anticuerpos hallados.

**Métodos:**

La detección y cuantificación de anticuerpos anti-HBs se efectuó mediante un ensayo inmunoenzimático cuantitativo (ELISA, RADIM, Italia). Siguiendo el procedimiento indicado por el fabricante.

Interpretación de resultados:

- Niveles de anticuerpos anti-HBs igual o superior a 10 mUI/mL: indica resultado positivo. Se considera protegido frente a la infección por VHB.
- Niveles de anticuerpos anti-HBs menor a 10 mUI/mL: indica resultado negativo. Se considera ausencia de la inmunidad específica para el VHB.

### **Análisis estadístico:**

- Los datos fueron analizados por Infostat, MedCalc 10.2.0.0 e InStat GraphdPad. Los datos categóricos se analizaron con el método del Chi-Cuadrado.
- Para las comparaciones de datos numéricos con más de 2 grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).
- Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### **RESULTADOS**

La distribución porcentual por género y grupos etáreos del total de la población estudiada está graficada en la figura I.

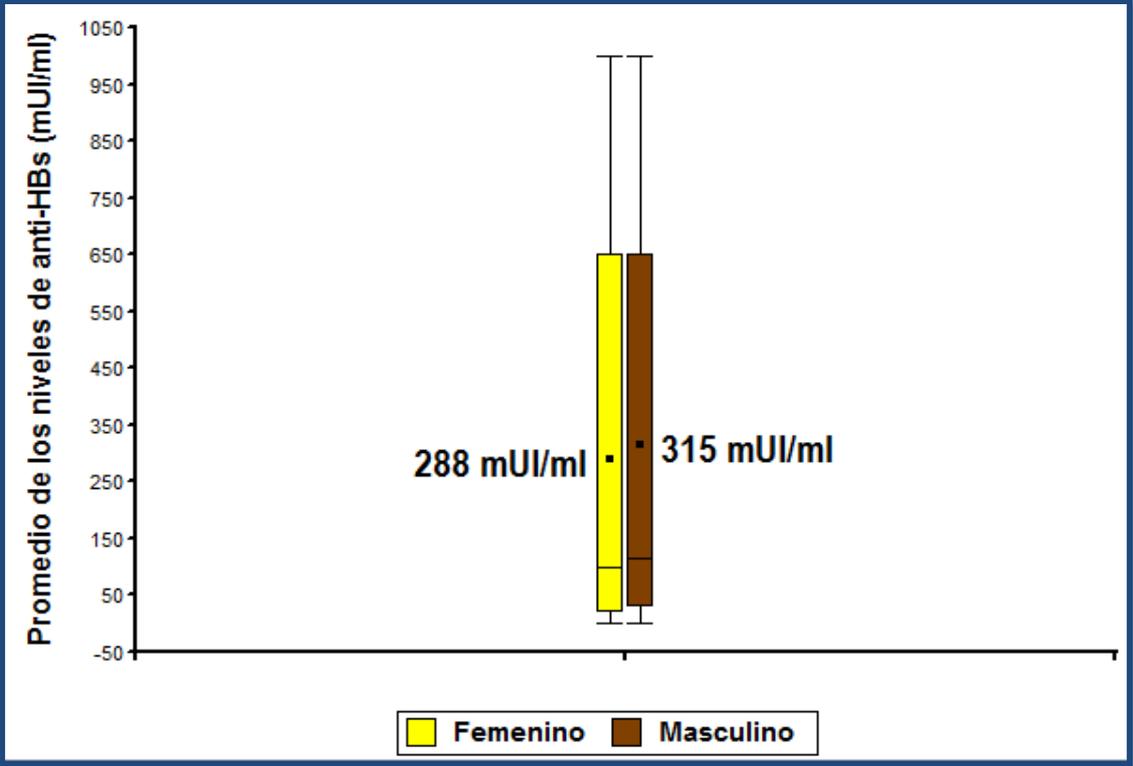
Del total de la población estudiada ( $n=420$ ), 257 (61,2%) recibieron el esquema completo (3 dosis); 119 (28,3%) esquema incompleto (1 ó 2 dosis) y 44 (10,5%) no se vacunaron. De aquellos con esquema completo, 215 (83,7%) presentaron niveles protectores  $\geq 10$  mUI/ml y en los 42 (16,3%) restantes no se detectó respuesta positiva [niveles protectores  $<10$  mUI/ml ( $p < 0,05$ )]. En el grupo que recibió el esquema completo, se analizó el promedio de los niveles de anticuerpos anti-HBs en función del tiempo transcurrido entre la última dosis y la medición de anti-HBs, teniendo en cuenta que dicho tiempo fue de 1 a 12 años (Figura II). Analizando estos resultados no se halló diferencia significativa ( $p > 0,05$ ) entre los promedios de niveles de anticuerpos en los grupos 2-5 años, 6-10 años y  $>10$  años, en contraposición a lo hallado en el grupo de un año post-vacuna ( $p < 0,05$ ) (Figura II).

En las Figuras III y IV se graficaron los promedios de los niveles de anti-HBs en función del género y edad respectivamente. Teniendo en cuenta estas variables, no se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

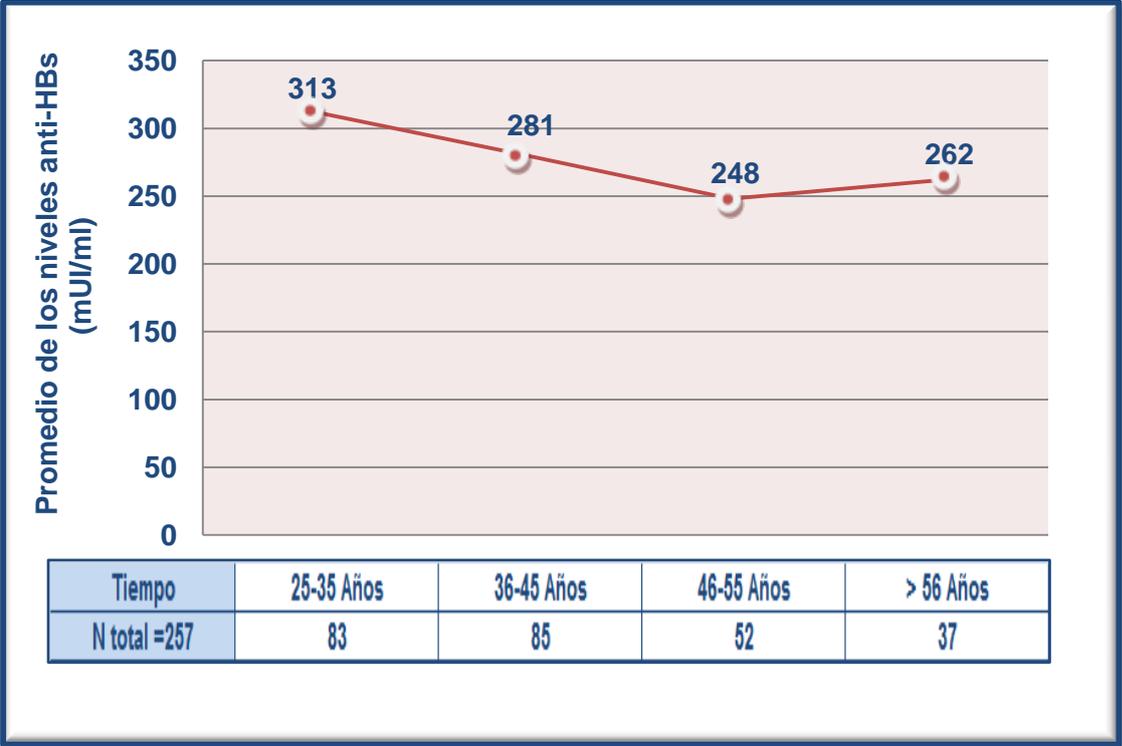
De los 42 individuos que a pesar de haber recibido el esquema completo de vacunación, tuvieron niveles de anticuerpos anti-HBs menores a 10 mUI/ml, a 12 de ellos se le colocó un refuerzo vacunal (Engerix B, Glaxo SmithKline). Un mes después se realizó nuevamente la detección de los anti-HBs demostrando seroconversión en el 66,7% (8/12); los 4 restantes resultaron anti-HBs negativos (33,3%; 4/12).



**Figura III: Promedio de los niveles de anti-HBs vs. Género en individuos con esquema completo de vacunación.**



**Figura IV: Promedio de los niveles de anti-HBs vs. Grupo etario en individuos con esquema completo de vacunación.**



## DISCUSION

Si bien se halló un porcentaje considerable de trabajadores del equipo de salud vacunados y con protección inmunitaria contra VHB por un periodo mayor a 10 años, un porcentaje elevado no completó su esquema, no se vacunó o, a pesar de completar el esquema, fue "no respondedor". En cuanto al grupo que recibió el esquema completo de vacunación, un 83,7% reflejó un nivel de protección superior a los 10 mUI/mL y estos títulos protectores se mantuvieron después de los 10 años desde la última dosis de vacunación, con un promedio de los niveles de anticuerpos anti-HBs superior a 241mUI/mL. Estos hallazgos coinciden con estudios en los que se reporta una duración de la inmunidad superior a los 10 años en individuos inmunocompetentes (14-16). Además, en concordancia con otros estudios, se observó que la respuesta inmune específica no estuvo asociada a las variables de género y edad (17-19).

El hecho de hallar 42 individuos sin niveles protectores no nos permitió saber si dicho estado inmunitario se vinculó a individuos que nunca generaron anticuerpos o que los perdieron con el tiempo, debido a que el tiempo transcurrido entre la última dosis de vacuna y la fecha de detección de anti-HBs fue entre 1 y 12 años. Sin embargo, cuando a 12 de ellos se les aplicó una dosis de refuerzo, se reflejó un significativo porcentaje de seroconversión corroborando que estos individuos fueron respondedores iniciales a la vacunación. A su vez nos permitió determinar que 4 de ellos fueron "no respondedor" iniciales a la vacunación, esto nos llevó a concluir que es importante colocar refuerzo vacunal a individuos vacunados que desconozcan su respuesta inicial específica contra el VHB y que posean niveles <10 mUI/ml a los fines de poder determinar o corroborar la eficacia de la vacunación.

En vista de estos resultados se debe enfatizar en la recomendación de la vacunación y la evaluación de la inmunidad temprana post-vacunal como recomienda la OMS, para documentar con exactitud si se ha producido una respuesta inmunitaria efectiva contra VHB y de esta forma evitar su infección en el personal de salud (20).

A su vez, las políticas en salud deben adoptar medidas de alto impacto para invitar y reforzar las inmunizaciones en el personal de salud sumado a campañas de sensibilización diseñadas para concientizar e incrementar los niveles de cobertura de vacunación recomendada, además de estimular el conocimiento del estado serológico del personal de salud.

## BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B: Centro de prensa, nota descriptiva N° 204. En <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>; consultado el 15/01/17.
2. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on Immunization practices (ACIP) Part II: immunization of adults. Advisory committee on immunization practices (ACIP) Centers for disease control and prevention (CDC) .MMWR Recomm Rep. 2006; 8: 55(RR-16):1-33.
3. Organización Panamericana de la Salud. Las hepatitis virales en Argentina. En: [http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/prev\\_control\\_enfermedades/hepatitsVIH.pdf](http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/prev_control_enfermedades/hepatitsVIH.pdf) ; consultado el 15/01/17.
4. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Consenso hepatitis B 2011. En: [http://www.aeeh.org.ar/img-noticias-portada/aeeh\\_consenso\\_hb.pdf](http://www.aeeh.org.ar/img-noticias-portada/aeeh_consenso_hb.pdf) ; consultado el 15/01/17.
5. Flichman DM, Blejer JL. Prevalence and trends of markers of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human Immunodeficiency virus in Argentine blood donors. BMC Infectious Diseases 2014; 14:218.
6. Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones nacionales de vacunación en argentina. En: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06\\_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf) ; consultado el 15/01/17.
7. Sanchez Sanchez, M. Hepatitis B vaccine, a challenge to liver cancer. Vaccimonitor [online]. 2000; vol.9, n.2, pp. 19-22.

8. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Salud publica ley N 24.151. En <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/0-4999/549/norma.html> ; consultado el 15/01/17.
9. Ministerio de Salud de la Nación. Vacuna contra el virus de la hepatitis B, vacunación universal, lineamientos técnicos En: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000446cnt-2013-10\\_lineamientos-vacunacion-universal-hepatitis-b.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000446cnt-2013-10_lineamientos-vacunacion-universal-hepatitis-b.pdf) ; consultado el 15/01/17.
10. Ministerio de Salud de la Nación. Vacunación del personal de salud. En <http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/normas-vacunacion-personal-salud.pdf> ; consultado el 15/01/17.
11. Zeeshan M, Jabeen K, Nausheen A. Evaluation of immune response to Hepatitis B vaccine in health care workers at a tertiary care hospital in Pakistan: an observational prospective study. *BMC Infectious Diseases* 2007; 7:120.
12. Asociación Española de Pediatría - Comité Asesor de Vacunación. Manual de vacunas en línea de la AEP: hepatitis B. En <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29> ; consultado el 15/01/17.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Inmunización del Personal de Salud: Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) y del Comité Asesor sobre Prácticas para el Control de Infecciones Hospitalarias. *MMWR* 1997; 46 (No. RR-18).
14. Saberifiroozi M , Gholamzadeh S. The long-term immunity among health care workers vaccinated against hepatitis B virus in a large referral hospital in southern Iran. *Arch Iran Med.* 2006; 9:204-7.
15. González-Rodríguez JM, González-García M. Vacuna de hepatitis B entre personal de Atención Primaria. *Semergen* 2009; 35:2-9.
16. Chaturanga L, Noordeen F, Abeykoon AM. Immune response to hepatitis B vaccine in a group of health care workers in Sri Lanka. *Int J Infect Dis* 2013; 17:e1078-9.

17. Seyed-Moayed A, Siavash M. Long-term efficacy of hepatitis B vaccination in healthcare workers of Oil Company Hospital, Tehran, Iran. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2008; 20:131–4.
18. Elmaghlob R, Didamony G. Immune response after hepatitis B vaccination among egyptian medical students in Nile delta. *World Journal of Vaccines* 2015; 5:140-6.
19. Fisman D, Agrawal D. The effect of age on Immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35:1368–75.
20. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones sobre vacunas: Inmunización del personal de la salud. En: <https://www.sadi.org.ar/recomendaciones-y-consensos/item/41-recomendaciones-vacunas>; consultado el 15/01/17.