

# RESPUESTA INMUNE HUMORAL CONTRA LA VACUNA DEL VIRUS DE HEPATITIS B H-B-VAX EN EL PERSONAL HOSPITALARIO

Gisela Herrera M.,\* Lizeth Taylor,\*\* Kirsten A. Visoná\*\*

## RESUMEN

Se hizo un estudio con 201 individuos sanos, trabajadores en el campo de la salud, para evaluar un programa de vacunación por hepatitis B en un hospital metropolitano.

Para evaluar el contacto previo con el virus se hizo en forma concomitante a la primera dosis un examen serológico, encontrando una prevalencia de 12,4 por ciento de hepatitis B.

De los 176 seronegativos, 68 completaron el esquema de tres dosis, a los 0, 1 y 4 ó 6 meses. Un control efectuado a los 7 meses de la administración de la primera dosis reveló que 88,2 por ciento tenía niveles protectores ( $\geq 10$  mIU/ml) de anti-HBs, algunos alcanzando hasta 19.000 mIU/ml. A los tres años se controlaron 11 que quedaron con el esquema incompleto (1 ó 2 dosis), y 9 de ellos presentaron niveles de 50 a 1041 mIU/ml, proporcional al número de dosis recibidas. Se reveló una respuesta protectora adecuada con el esquema de tres dosis, aunque 11,8 por ciento de los vacunados no respondieron.

Se recomienda la administración de la vacuna a todo personal hospitalario con el esquema de tres dosis. ((Rev. Cost. Cienc. Méd. 1991; 12(1,2): ).

## INTRODUCCIÓN

La alta prevalencia de hepatitis B a nivel mundial, aproximadamente 200 millones de portadores crónicos, y su asociación con cirrosis y carcinoma hepatocelular primario creó la necesidad de su control a través de inmunoprofilaxis o vacuna (14).

La primera vacuna comercial fue desarrollada por el Dr. Maurice Hilleman y colaboradores del Instituto de Investigación Terapéutica Merck Sharp & Dohme (15). Se preparó a partir de plasma humano positivo por el antígeno de superficie (HBsAg) del virus de la hepatitis B (HBV), utilizando varios pasos y métodos de purificación. Esta vacuna se ha utilizado desde 1981 y sigue utilizándose ampliamente, demostrando eficacia y seguridad. La misma ha producido de un 90 a un 98 por ciento de protección en grupos de vacunados (5, 11, 12) y no presenta para quienes la recibirán riesgo alguno de infección con cualquier contaminante en el suero humano (por ejemplo el virus de inmunodeficiencia humano) (3).

Se han desarrollado otras vacunas utilizando proteínas virales recombinantes que recientemente están disponibles y que son igualmente eficaces (2, 7, 12, 14, 19).

Tomando en cuenta que el personal hospitalario es una población de alto riesgo para infectarse por HBV (5, 6, 8, 10, 20), se realizó un estudio de vacunación en este grupo.

## MATERIALES Y METODOS

Se inició el estudio con un total de 201 voluntarios sanos del personal del hospital

\* Hospital Calderón Guardia.

\*\* Centro Internacional de Investigación y Adiestramiento Médico de la Universidad del Estado de Louisiana (LSU-CIAM), San José, Costa Rica.

Dr. Rafael Angel Calderón Guardia, San José, Costa Rica, (médicos, enfermeras, microbiólogos, asistentes, secretarias, técnicos, odontólogos, auxiliares y misceláneos) con un ámbito de edades entre 18 y 50 años.

Se seleccionó la dosis y el esquema de vacunación, con base en la demostración de que el número total de los que mostraron una respuesta serológica no se disminuye con dosis bajas (4, 9, 17) aunque el nivel de los anticuerpos alcanzado es proporcional a la cantidad de virus administrado (2, 9). Utilizando la vacuna derivada del plasma de Merck Sharp & Dohme (H-BVAX) se seleccionó un esquema de vacunación de tres dosis a los 0,2, y 4 ó 6 meses, aplicando en cada oportunidad 0,5 ml (10 µg de virus) intramuscularmente en el músculo deltoides (5, 11).

Para hacer un estudio basal por HBsAg y anti-HBs (5), se tomó una muestra de sangre en forma simultánea a la aplicación de la primera dosis de vacuna. Se realizó un control de niveles de anti-HBs siete meses después de la última dosis y, en aquellos individuos que por alguna razón no completaron el esquema de vacunación, a los 14 meses y/o a los 3 años.

Para detectar el antígeno y el anticuerpo se utilizó el ensayo inmunoradiométrico (IRMA-immunoradiometric assay) desarrollado en el LSU-CIIAM. Para el HBsAg, a placas de poliestireno cubiertas con anti-HBs purificado se les agregó 100 µl de la muestra de suero y se incubó 1 hora a 40°C. Se lavó 3 veces con PBS con 0,5 por ciento Tween 20 y se le agregó 100 µl de anti-HBs marcado con I<sup>125</sup>. Se incubó 2 horas a 40°C, se lavó 3 veces y se leyó con un contador gamma. Para el antiHBs, a perlas de poliestireno cubiertas con HBsAg purificado se les agregó 200 µl del suero. Se incubó toda la noche a temperatura ambiente, se lavó 3 veces con PBS con 0,5 por ciento Tween, se agregó 200 µl de HBsAg marcado con I<sup>125</sup>, se incubó 4 horas a 45°C, se lavó 3 veces y se leyó en un contador gamma.

Se usaron patrones de referencia facilitados por la casa Abbott, como estándares para el cálculo de los niveles de anti-HBs en los vacunados (0 a 150 mIU/ml de anti-HBs).

Se considera que los niveles de anti-HBs ≥10 mIU/ml son protectores (2, 10), y niveles <10 mIU/ml se clasificaron como respuestas no protectoras.

## RESULTADOS

En el estudio basal se determinó que 25 individuos (12,4 por ciento) habían tenido contacto previo con el virus de hepatitis B; 2 fueron positivos por HBsAg y 23 por anti-HBs. A los individuos de este grupo no se les administraron las dos dosis adicionales del esquema de vacunación. La distribución por ocupación de este grupo se muestra en el Cuadro 1, como indicación del riesgo previo. En el control serológico al séptimo mes, se encontraron niveles de anti-HBs ≥10 mIU/ml en los sueros de todos los individuos positivos previo a la vacunación y los dos HBsAg positivos siguieron en el estado de portador. De las 176 personas que resultaron negativas en el estudio basal, 97 decidieron retirarse del programa. De los restantes 79, 68 cumplieron el esquema completo de tres dosis de vacuna. En el control a los siete meses, sus títulos de anticuerpos oscilaron entre 0 y 19.000 mIU/ml, alcanzando niveles protectores en 88,2 por ciento de los vacunados (Cuadro 2).

De los 11 individuos que no completaron el esquema de vacunación, seis recibieron dos dosis. Ellos fueron evaluados tres años después; en cinco se encontraron títulos con niveles de 50, 73, 623, 993 y 1041 mIU/ml, respectivamente, y uno tuvo un nivel no detectable. De los cinco restantes que recibieron solamente la primera dosis, cuatro presentaron niveles bajos de 32, 42, 45 y 98 mIU/ml y uno no fue detectable.

Se presentaron algunas reacciones menores secundarias a la vacuna, como dolor local en el sitio de la inyección o leve sensación de

malestar que no se prolongó por más de 24 horas, como se ha mencionado en otras investigaciones (15, 18, 20). Una paciente desarrolló, posteriormente a la vacunación completa, una arteritis de Tacayasu que se relacionó con la vacuna (comunicación personal del Dr. Carlos Castresana-Isla, Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica).

## DISCUSION

La vacunación contra la hepatitis viral tipo B de un grupo pequeño de trabajadores en el campo de la salud indicó que se puede obtener una protección adecuada. El esquema recomendado de tres dosis produce una protección con títulos altos, reduciendo al mínimo el número de los que no respondieron. Sin embargo, se ha demostrado (2, 11, 13) que cada año después de la vacunación, el nivel de anti-HBs disminuye hasta llegar a niveles bajos (<10 mIU/ml) que no dan protección contra la infección y que el tiempo transcurrido es proporcional a los títulos alcanzados mediante la vacunación (Cuadro 2).

La ausencia de anticuerpos detectables en algunos vacunados indica una baja respuesta humoral; no se excluye la posibilidad de una respuesta a nivel celular (5, 15), pero ésta probablemente no es suficiente para la protección necesaria ante un eventual contacto con el agente viral, ya sea casual o causada por accidentes como fácilmente puede ocurrir en centros de salud. La aplicación de dosis adicionales de la vacuna podría provocar la producción de anticuerpos en niveles protectores (2, 8, 16).

El porcentaje de vacunados con respuestas bajas (11,8 por ciento) en este estudio está dentro de los límites (7,15 por ciento) ya reportados. Se ha sugerido que en estos individuos hay una alteración en la respuesta inmune celular (16). En un trabajo de Craven *et al*, (6) se reportó que 4,4 por ciento de 631 trabajadores de la salud no respondieron. Se

estudiaron las características demográficas, los indicadores de la respuesta celular y marcadores genéticos. Se describieron algunos marcadores genéticos que parecieron estar relacionados con respuestas bajas. Esto fue confirmado por Alper *et al*. (1), atribuyéndolo a la ausencia de un gene de respuesta inmune en el complejo mayor de histocompatibilidad y la presencia de algunos haplotipos, tales como HLA-B8, SCOI, DR3 y otros.

Desafortunadamente, la publicidad e información sobre el SIDA que se produjo en forma simultánea al inicio del proyecto, hizo que personal hospitalario asociara la vacuna derivada de plasma humano con el riesgo de infección con VIH (5) y se retiraran del estudio a pesar de la garantía de que no había riesgo alguno de infectarse (3).

Se recomienda que, dado el riesgo de infección con el virus de hepatitis B y la eficacia de la vacunación, se debe facilitar la administración de la misma a todo personal hospitalario (8, 10, 20). Al mismo tiempo se puede ampliar este estudio por medio de la recolección sistemática y continua de información, con el objeto de hacer una evaluación real sobre el riesgo que afrontan los trabajadores de la salud expuestos a la hepatitis B por el contacto con personas infectadas. Tal evaluación no fue posible debido al pequeño grupo de personas involucradas en el estudio actual.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la ayuda de la Srta. Margaret I. Nickle y de la Sra. Virginia Larrad en la preparación del manuscrito y del Sr. Carlos J. Vargas E. por la ayuda técnica de laboratorio.

CUADRO 1

DISTRIBUCION POR OCUPACION DEL PERSONAL HOSPITALARIO  
CON CONTACTO PREVIO CON EL VIRUS DE HEPATITIS B

Ocupación	Anti-HBs	HBsAg	Negativo	Total
Médico	4	1	40	45
Odontólogo	6	0	34	40
Técnico	4	0	32	36
Enfermero(a)	4	1	41	46
Microbiólogo	1	0	6	7
Misceláneo	2	0	2	4
Otro	0	0	14	14
Totales	23 (11,5%)	2 (1%)	176	201

CUADRO 2

TITULOS DE ANTI-HBs EN 68 PERSONAS VACUNADAS  
CON TRES DOSIS DE H-BVAX

mIU/ml	Número	Porcentaje
10*	8	11,8
11-200	8	11,8
201-400	9	13,2
401-600	9	13,2
601-1000	6	8,8
1001-3000	11	16,2
3001-7000	7	10,3
7001-19000	10	14,7

\* Títulos no protectores.

**ABSTRACT**

*A program of vaccination for hepatitis B was initiated in 201 healthy personnel in a metropolitan hospital.*

*To evaluate previous contact with the virus a serological test was done when the first vaccine dose was given; 12,4 percent were positive.*

*Of the 176 individuals negative for hepatitis B, 68 received the recommended three doses of vaccine at 0,1 and 4 months. When tested at 7 months, 88,2 percent showed protective levels ( $\geq 10$  mIU/ml,) of anti HBs, some as high as 19,000 mIU/ml. Of the 11 who received only one or two doses, 9 had levels of 50 to 1041 mIU/ml three years later, proportional to the number of doses received.*

The three-dose regimen provided good protective immunity although 11,8 percent did not respond.

It is recommended that the vaccine be given to all hospital personnel, in three doses for maximum protection.

## REFERENCIAS

1. Alper, C. A.; Kruskall, M. S.; MarcusBagley, D.; *et al.* Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321:708-712.
2. Anónimo. Immunization against hepatitis B. Report of international group meeting in Germany, Feb. 1988. *Lancet* 1988; 1:875-876.
3. Anónimo. Hepatitis B vaccine: Evidence confirming lack of AIDS transmission. *MMWR* 1984; 33:685-687.
4. Ayoola, E. A.: The immune response of healthy Nigerian adults to small doses of hepatitis B: Comparison of 10 and 20 µg doses. *J. Med. Virol.* 1984; 13: 223-225.
5. Bruguera, M.: Estrategia de la vacunación anti-hepatitis B en el personal hospitalario. *Gastroenterología y Hepatología* 1987; 10:188-190.
6. Craven, D.; Awdeh, Z. L.; Kunches, R. N.; *et al.*: Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105:356-360.
7. Dandolos, E.: Roumeliotou-Karayannis, A.; Richardson, S. C.; and Papaevangelou, G.: Safety and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine. *J. Med. Virol.* 1985; 17:57-62.
8. Fagan, E. A.; Tolley, P.; Smith, H. M.; *et al.*: Hepatitis B vaccine: Immunogenicity and follow-up including two year booster doses in high-risk health care personnel in a London teaching hospital. *J. Med. Virol.* 1987; 11:49-56.
9. Goudeau, A.; Dubois, F.; Dubois, M. C.; *et al.*: Immunogenicity of low dose (1.25 and 0,31 µg) hepatitis vaccine. *Lancet* 1984; 2: 1091-1092.
10. Grady, G. F.: Hepatitis B immunity in hospital staff targeted for vaccination. Role of screening tests in immunization programs. *JAMA* 1982; 248: 2266-2269.
11. Heijntink, R. A.; Knol, R. M.; and Schalm, S. W.: Low-dose (2 µg) hepatitis B vaccination in medical students: Comparable immunogenicity for intramuscular and intradermal routes. *J. Med. Virol.* 1989; 27: 151-154.
12. Hilleman, M. R.; Weibel, R. E.; and Scolnick, E. M.: Recombinant yeast human hepatitis B vaccine. *J. Hong Kong Med. Assoc.* 1985; 37: 75-85.
13. Jilg, W.; Schmidt, M.; Deinhardt, F.; and Zchoval, R.: Hepatitis B vaccination: How long does protection last? *Lancet* 1984; 2: 458.
14. Kramer, A.; Sommer, D.; Hahn, E. G.; and Riecken E. O. German experimental hepatitis B vaccine —influence of variation of dosage schedule, sex and age differences in immunogenicity in health care workers—. *Klin. Wochenschr.* 1986; 64:688-694.
15. Krugman, S.: The newly licensed hepatitis B vaccine. Characteristics and indications for use. *JAMA* 1982; 247: 2012-2015.
16. Nowicki, M. J.; Tong, M. J.; and Bohman, R.E.: Alterations in the immune response of nonresponders to the hepatitis B vaccine. *J. Infect. Dis.* 1985; 152: 1245-1248.
17. Papaevangelou, G.; Roumeliotou-Karayannis, A.; Vissoulis, C. *et al.*: Immunogenicity of a five-microgram dose of hepatitis B vaccine. *J. Med. Virol.* 1985; 15:65-69.
18. Rivera, F.; Díaz-Torres, M. A.; Lissen, E.; *et al.*: Evaluación de la eficacia esperada de una vacuna comercial (H-B-Vax) durante la ejecución de un programa de vacunación en personal hospitalario. *Gastroenterología y Hepatología* 1985; 8: 491 -494.
19. Valenzuela, P.; Medina, A.; Rutter, W. J.; *et al.*: Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature* 1982; 298:347-350.
20. Yeoh, E. K.; Lai, C. L.; Chang, W. K.; and Lo, H. Y.: Comparison of the immunogenicity, efficacy and safety of 10 µg and 20 µg of a hepatitis B vaccine: a prospective randomized trial. *J. Hyg. (UK)* 1986; 96: 491 -499.