

**UNIVERSIDAD CATOLICA SANTA MARIA
ESCUELA DE POSTGRADO
DOCTORADO EN MEDICINA**



**"GRADO DE INMUNIDAD HUMORAL Y FACTORES ASOCIADOS A LA
RESPUESTA A LA VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B
EN EL PERSONAL DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-
ESSALUD, AREQUIPA SETIEMBRE 1995- MARZO 2002"**

TESIS PRESENTADA POR EL MAGISTER: JUAN P. CAMPOS NIZAMA

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN MEDICINA

AREQUIPA-PERÚ

2004



*"LA CONFIANZA EN SI
MISMO ES EL PRIMER
SECRETO DEL
ÉXITO"*

SÉNECA

Mi eterno agradecimiento

A mi esposa Ana

Y a mi hija Carolina

Por su constante apoyo



Mi agradecimiento profundo

A mis hermanos José y Máximo



*Agradecimiento especial a la
Sra. Enfermera Diosalina Salas L.
Por su colaboración en el presente
Trabajo.*

INDICE

	Pág
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	9
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	41
ANEXOS I	
PROYECTO DE TESIS	44
I PREÁMBULO	46
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	47
2.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	47
2.1.2 ENUNCIADO DEL PROBLEMA	47
2.1.3 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	47
2.1.4 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	49
2.2. MARCO CONCEPTUAL	49
2.3 ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	69
2.4 OBJETIVOS	71

2.5 HIPÓTESIS	71
III PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	72
1. TÉCNICA, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN	72
2 CAMPO DE VERIFICACIÓN	72
2.1 UBICACIÓN ESPACIAL	72
2.2 UBICACIÓN TEMPORAL	72
2.3 UNIDADES DE ESTUDIO	73
3 ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	73
3.1 DISEÑO DE ESTUDIO	74
3.2 TECNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	74
3.3 RECURSOS HUMANOS	74
3.4 RECURSOS FISICOS	75
3.5 RECURSOS ECONOMICOS	75
V CRONOGRAMA DE TRABAJO	76
VI BIBLIOGRAFÍA	77
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	83
ANEXO 2	
MATRIZ DE TABULACION DE DATOS	85
ANEXO 3	
CÁLCULOS ESTADÍSTICOS	92

RESUMEN

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

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

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

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

ABSTRACT

Serum levels of antibodies to virus of B hepatitis were determined in vaccinated workers from the National hospital ESSALUD in Arequipa, trying to determine the immune response and factors related to it ,. We also tried to determine the protection grade achieved.

This study was performed in 165 workers of the National Hospital ESSALUD in Arequipa , who had been given recombinant vaccine against hepatitis B , they were vaccinated by i.m. route in deltoid region by using 1 ml (20 ug antigen) . Serum antibodies were determined for anti HBs (in mU / ml) at the third month after the three dose schedule was complete. The method used was AXSYM immunoassay by ABBOTT laboratories . Seroprotection was considered to be present with levels above 10 mUI/ml.

This study showed that 94.54% workers vaccinated had seroprotection levels above 10 mUI/ml. The seroprotection was lower in male workers , in those over 40 years old , and in those who presented greater activity of SGTP as well as in tobacco users. There was no significant association between immunogenic response and pathological antecedents of vaccinated workers.

Then, the recombinant vaccine against B hepatitis virus confers an acceptable protection rate , being smaller in male workers , in those over 40 years old and in those who have high SGTP levels as well as in tobacco users.

INTRODUCCION

La infección por el virus de la hepatitis B puede causar enfermedad hepática aguda, crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. El virus de la hepatitis B afecta solamente a humanos, y no existen otros reservorios (7, 12).

El virus se transmite por vía parenteral o por exposición de las mucosas a fluidos corporales contaminados de personas portadoras (HBsAg positivos) o que curaron de una infección aguda. Existen fluidos corporales con alta concentración de virus, como la sangre, el semen, y los fluidos vaginales. La saliva podría servir de vehículo de transmisión, aunque de menor eficacia (7).

La transmisión por contacto sexual con personas infectadas es la más importante, ya sea homosexual o heterosexual. El contacto con superficies mucosas contaminadas también puede generar infecciones, y dentro de ellas encontramos, por ejemplo, las que ocurren por accidentes en trabajadores de la salud (48).

La hepatitis B constituye uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial (53, 54), se estima que hay 2 mil millones de personas infectadas y el número de portadores del virus de la hepatitis B (VHB) alcanza a 300 millones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) (53), reporta 1 millón de muertes por año en el mundo. En América Latina la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (57), señala que existen 6'600 000 portadores crónicos. El Perú en general es considerado un país de mediana endemicidad, con prevalencias que varían entre 1 – 20 %. Las zonas hiperendémicas se localizan en la región de la selva alta y zonas rurales de la selva baja, además de algunos valles de la vertiente oriental de la cordillera de los Andes como Abancay y Huanta (56). Como se sabe una de las características de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es la relativa baja frecuencia de expresión clínica, sobre todo en los estadios

iniciales y más aún cuando la infección se adquiere en edades tempranas de la vida, donde la probabilidad de convertirse en portador crónico es muy alta (58).

La hepatitis B es la más importante enfermedad prevenible por inmunización, como consecuencia el desarrollo de vacunas para la prevención del virus de la hepatitis B representa uno de los mayores logros de la medicina moderna (37). La inmunización en general puede ser activa o pasiva. La inmunización activa comprende la introducción de un antígeno específico que va a estimular la formación de anticuerpo que prevendrá la enfermedad. Estos antígenos pueden ser virus atenuados, muertos o productos recombinantes adecuados para una producción antigénica efectiva del sistema inmune. La inmunización pasiva es la introducción de anticuerpos preformados para prevenir o modificar la naturaleza de la infección en un individuo susceptible (36). La primera vacuna disponible comercialmente fueron las derivadas del plasma de portadores del VHB, cuyo uso fue aprobado en EEUU en 1982 y que demostró tener una evidente eficacia, pero un alto costo de producción. Por estos problemas esta vacuna ha sido reemplazada por las vacunas que usan tecnología recombinante de DNA (52). La primera vacuna recombinante fue introducida en 1986 en EEUU. Aunque las dosis de las diferentes vacuna producidas con tecnología recombinante son diferentes, pueden usarse en forma intercambiable, y al menos 10 vacunas de VHB recombinantes han sido manufacturadas. El 95 % de recién nacidos y población infantil, junto con el 90 % de la población adulta forman anticuerpos protectores después de la aplicación de tres dosis (52).

La baja respuesta de formación de anticuerpos en individuos inmunocompetentes vacunados se relaciona con problemas genéticos y otros factores como sexo, tabaquismo, obesidad, lugar de aplicación (región glútea, intradérmica) y edad (49).

Siendo la hepatitis B un problema de salud pública en el Perú y considerando la inmunización como la única medida de protección, el Ministerio de Salud inicio las medidas de control de la infección por el VHB en la población de mayor riesgo, que es el menor de un año, y el personal de salud de estas áreas (60).

Una de las medidas para su prevención es la vacunación masiva de los adolescentes. Podría decirse que la hepatitis B es la primera enfermedad de transmisión sexual que puede ser prevenida con una vacuna, y que el hepatocarcinoma es el primer

cáncer inmunoprevenible. En 1991, la OMS recomendó la incorporación de la vacuna de la hepatitis B a los Programas Nacionales de inmunización en todos los países.

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

La hipótesis de trabajo fue :

Dado que la respuesta serológica a la vacuna contra el virus de la hepatitis B es variable y depende de diversos factores; es probable que las concentraciones de anti HBs de los trabajadores del Hospital Nacional CASE-ESSALUD que recibieron la vacuna, presenten variación en magnitud de seroprotección por factores a precisar (Anexo 1).

Los objetivos planteados fueron:

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

RESULTADOS



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

TRABAJADORES VACUNADOS		
SEXO	NUMERO	PORCENTAJE
VARONES	66	40.0
MUJERES	99	60.0
TOTAL	165	100.00

FUENTE: HEPATITIS B CAMPOS (HEPBCAM)

Los resultados resumidos en esta tabla ponen en evidencia que la mayoría (60 %) de trabajadores de salud vacunados contra el virus de la hepatitis B fueron del sexo femenino.

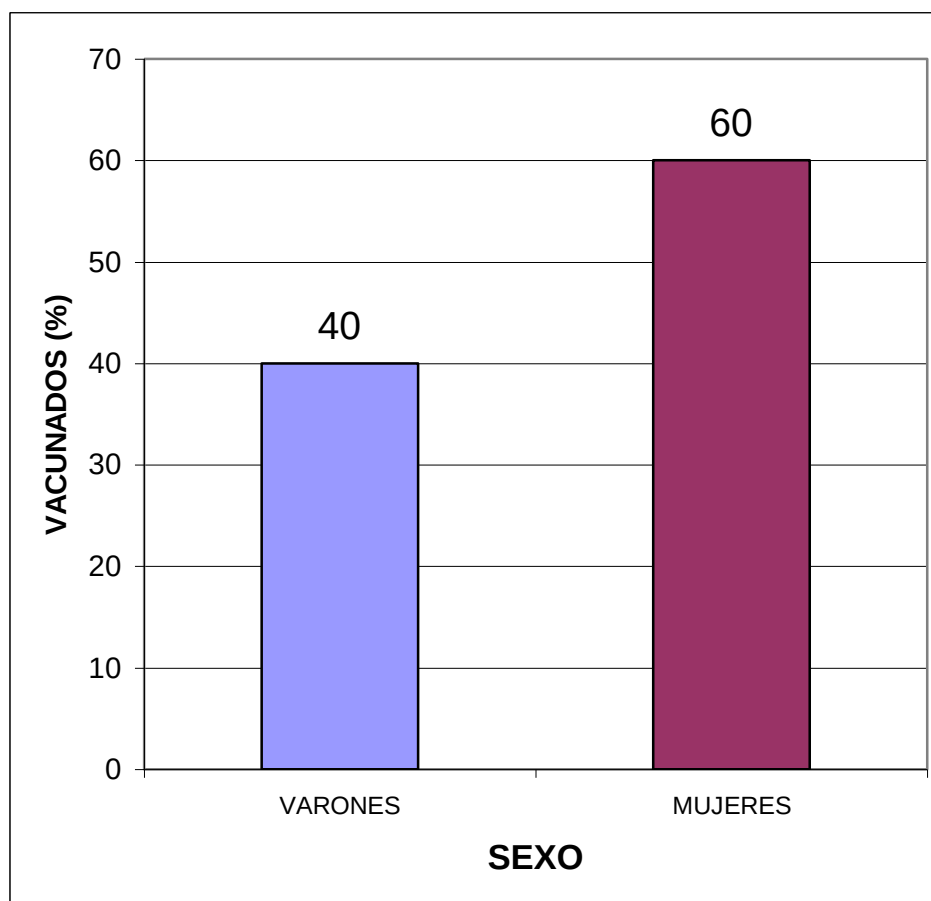


FIGURA No. 1 TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002 VACUNADOS CONTRA VIRUS DE LA HEPATITIS B, SEGÚN SEXO.

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

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

FUENTE: HEPBCAM

El 81.81 % de los trabajadores de salud vacunados contra el virus de hepatitis B estuvieron comprendidos entre las edades de 30 a 49 años. La edad promedio fue 41 ± 7.96 años.

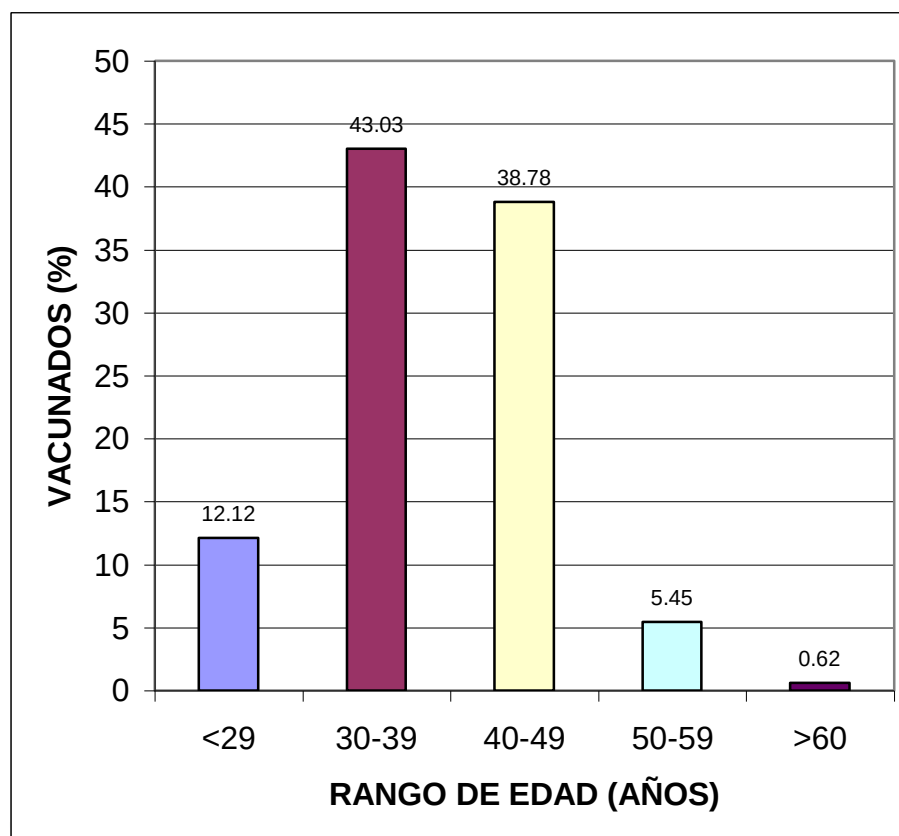


FIGURA No. 2. GRUPOS ETAREOS DE LOS TRABAJADORES DE SALUD VACUNADOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002.

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

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

FUENTE: HEPBCAM

Estos resultados muestran que la mayoría (87.88 %) de trabajadores de salud vacunados contra el virus de la hepatitis B no presentaron antecedentes patológicos, lo que también se observa en forma gráfica en la figura 3.

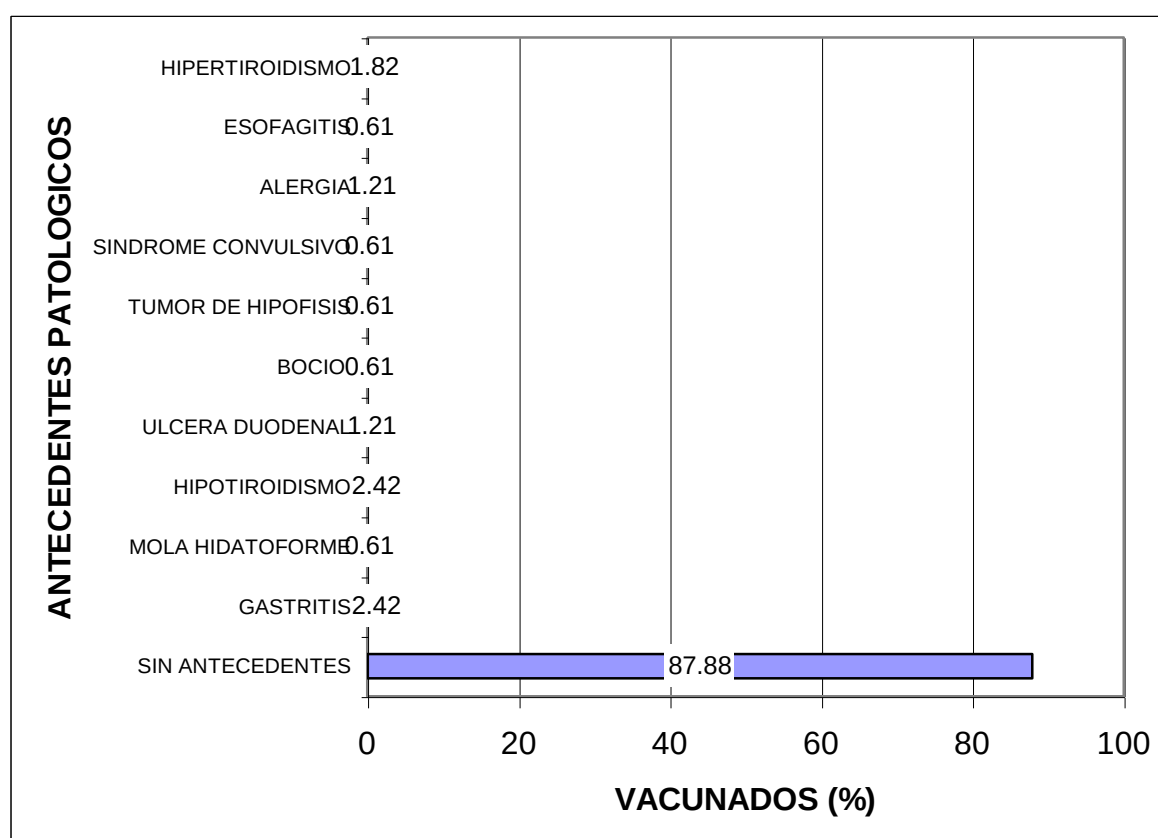


FIGURA No. 3. ANTECEDENTES PATOLOGICOS DE LOS TRABAJADORES DE SALUD VACUNADOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002.

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

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

FUENTE: HEPBCAM

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

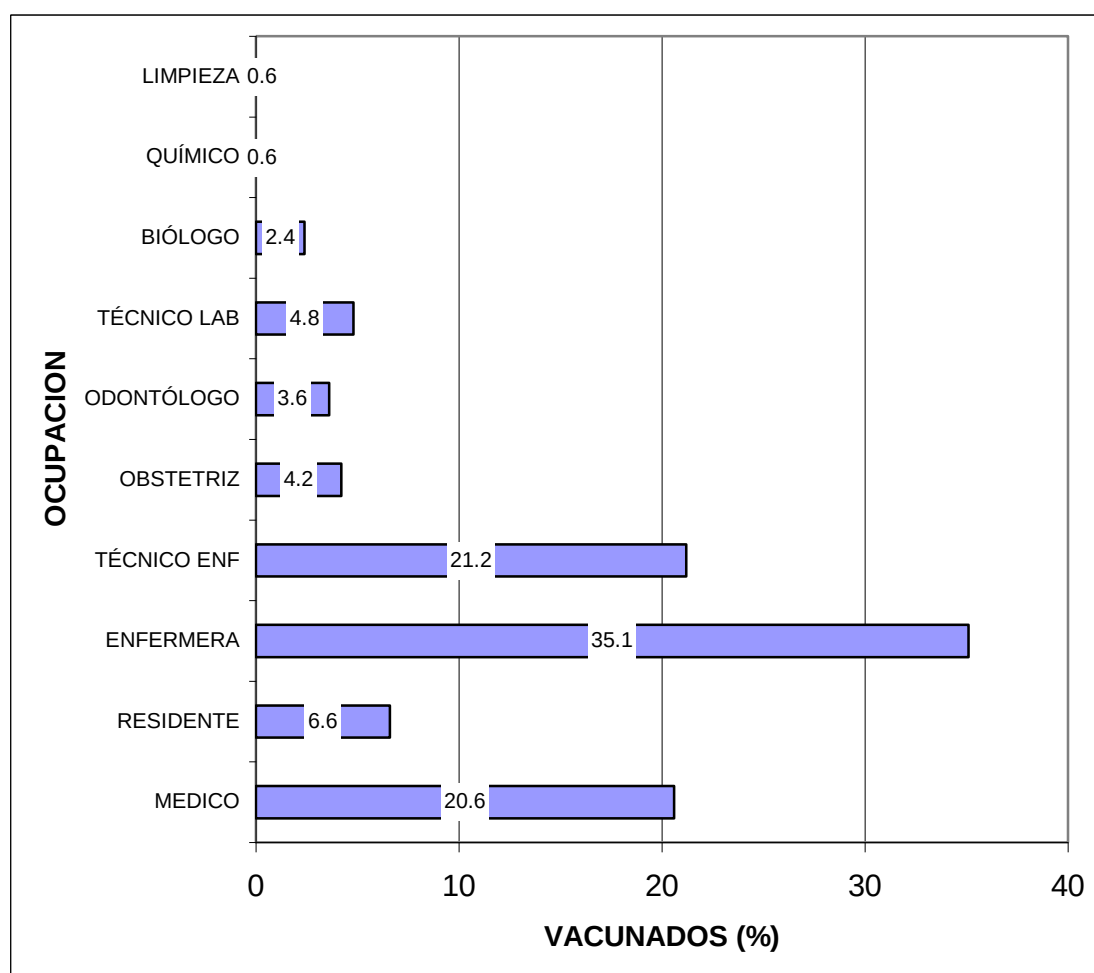


FIGURA No. 4. TRABAJADORES DE SALUD VACUNADOS CONTRA VIRUS DE LA HEPATITIS B DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002, SEGÚN OCUPACIÓN.

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

CONCENTRACION AntiHBs (mUI/ml)	TRABAJADORES VACUNADOS	
	NUMERO	PORCENTAJE
<10	9	5.45
10—99	38	23.03
100—999	100	60.60
>1000	18	10.91
TOTAL	165	100.00

FUENTE: HEPBCAM

En la Tabla se evidencia que el 94.54 % de trabajadores de salud vacunados contra el virus de la hepatitis B alcanzaron niveles de seroprotección (>10 mUI/ml) este resultado se observa en forma gráfica en la Figura 4.

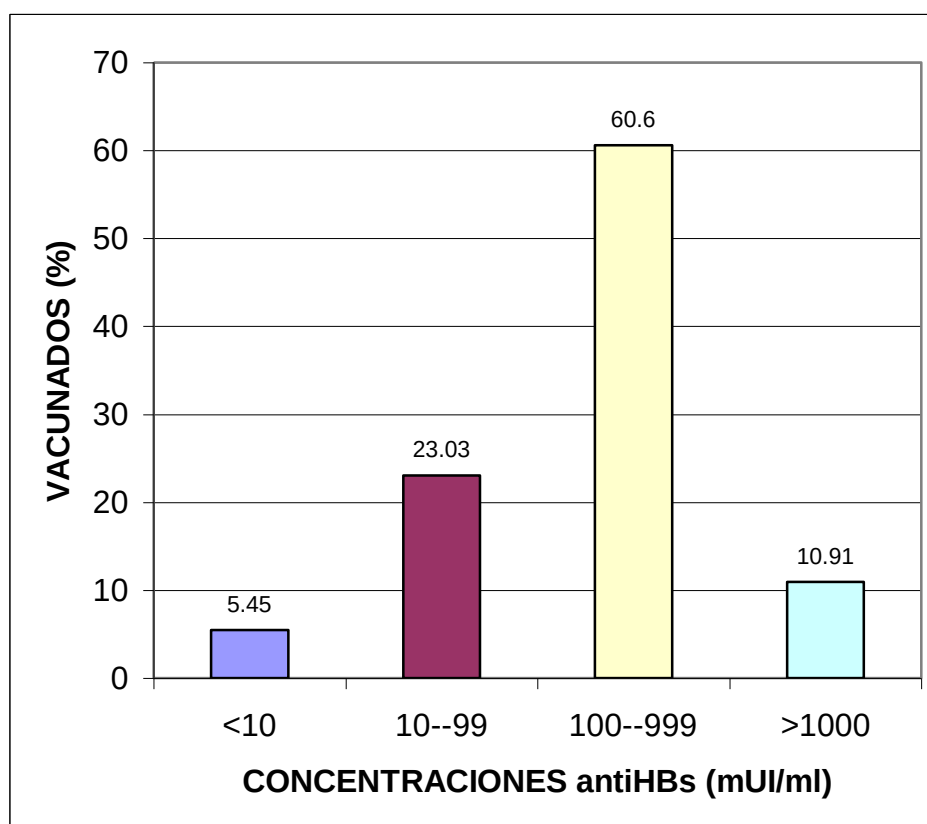


FIGURA No. 5. CONCENTRACIONES SERICAS DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD VACUNADOS DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002.

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

EFECTOS ADVERSOS	TRABAJADORES VACUNADOS	
	NUMERO	PORCENTAJE
FIEBRE	2	1.21
DOLOR	20	12.12
CEFALEA Y NAUSEA	4	2.42
NINGUNO	139	84.24
TOTAL	165	100.00

FUENTE: HEPBCAM

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

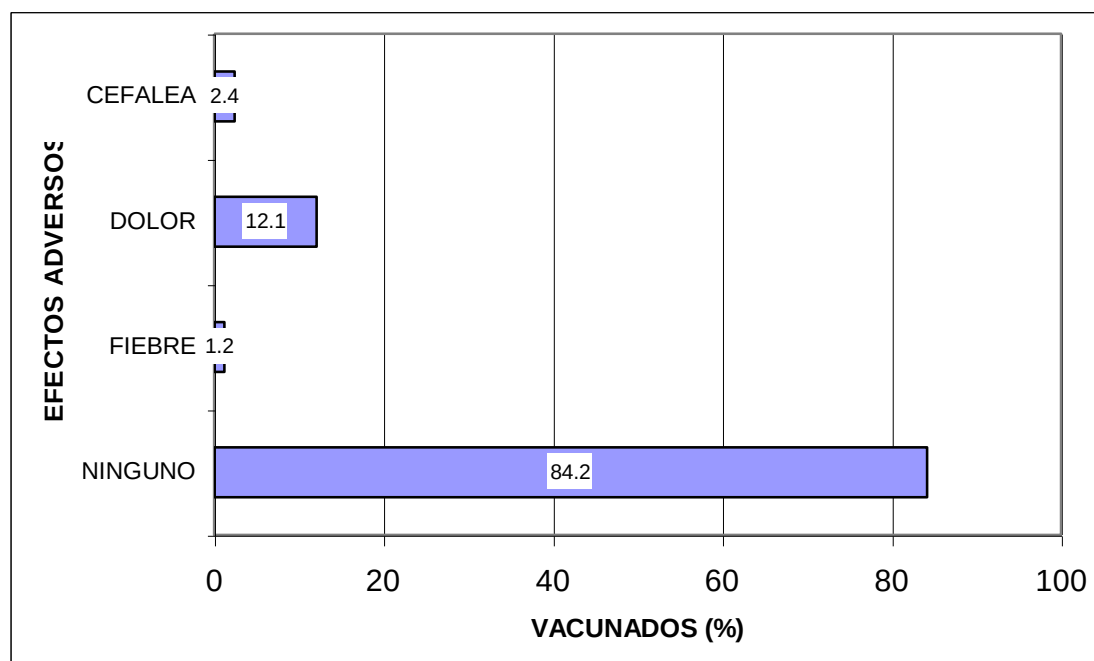


FIGURA No 6. EFECTOS ADVERSOS A LA VACUNACION CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002.

TABLA No 7. CONSUMO DE TABACO POR LOS TRABAJADORES VACUNADOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995- MARZO 2002

CONSUMO DE TABACO/DIA	TRABAJADORES VACUNADOS	
	NUMERO	PORCENTAJE
NO (NINGUNO)	128	77.57
SI (1 A 20 /DIA)	37	22.43
TOTAL	165	100.00

FUENTE: HEPBCAM

El 22.43 % de los trabajadores vacunados referían consumir tabaco moderadamente (de 1 a 20 cigarrillos por día).

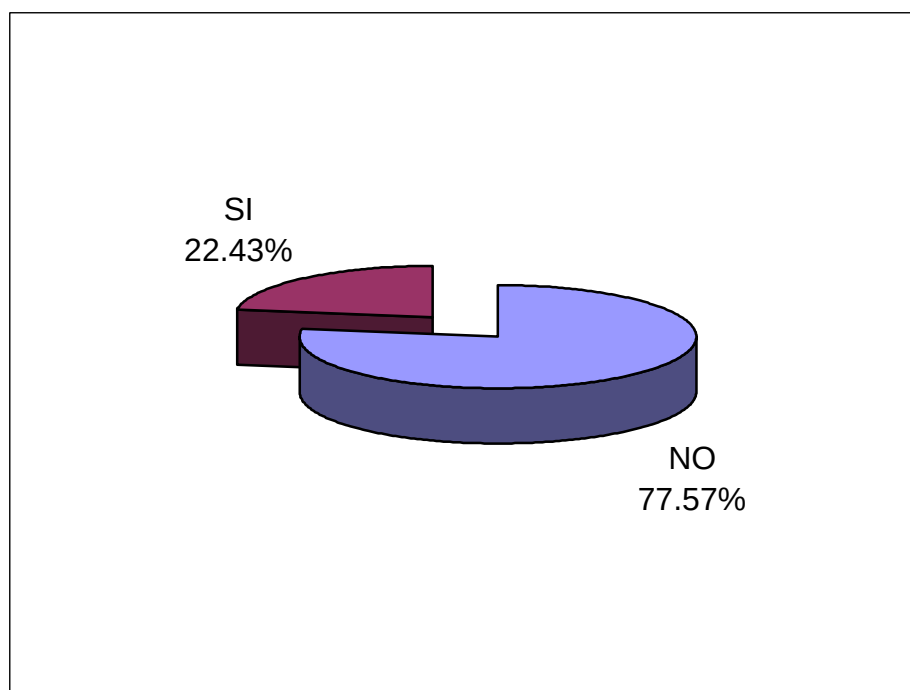


FIGURA No 7. CONSUMO DE TABACO POR LOS TRABAJADORES VACUNADOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA, SETIEMBRE 1995- MARZO 2002.

TABLA No 8. SEROPROTECCION PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 - MARZO 2002 SEGÚN ANTECEDENTES PATOLOGICOS

ANTECEDENTES PATOLOGICOS	SEROPROTECCION				TOTAL		ANALISIS ESTADISTICO		
	SI		NO						
	N	%	N	%	N	%	Ji2	P	S
SI	19	95	1	5	20	100	0.009	>0.05	N.S.
NO	137	94.5	8	5.5	145	100			

FUENTE: HEPBCAM

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

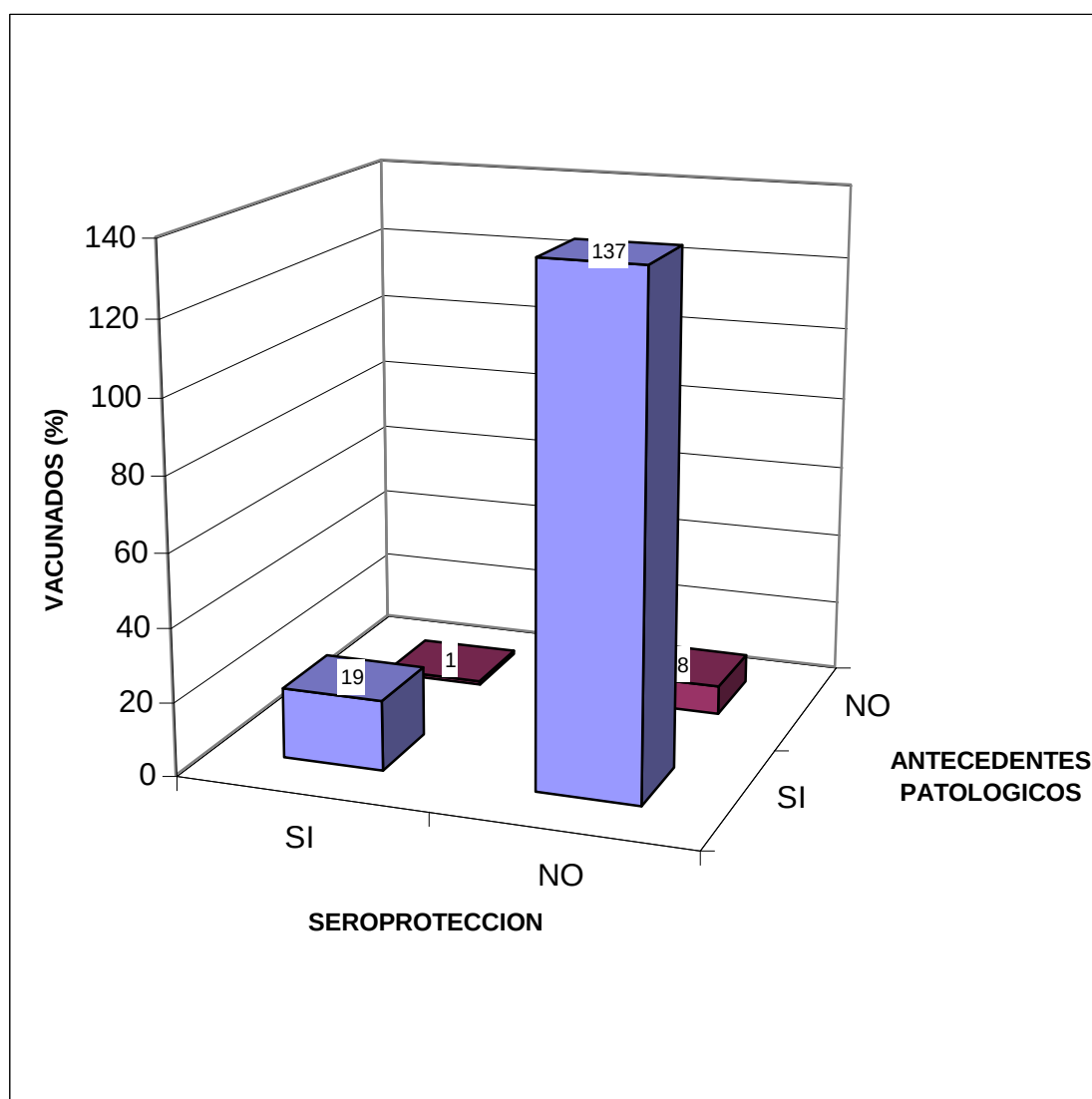


FIGURA No 8. SEROPROTECCION PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD-AREQUIPA, SETIEMBRE 1995 - MARZO 2002 SEGÚN ANTECEDENTES PATOLÓGICOS.

TABLA No 9. SEROPROTECCION PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA, SETIEMBRE 1995 - MARZO 2002 SEGÚN SEXO

SEXO	SEROPROTECCION				TOTAL		ANALISIS		
	SI		NO				ESTADISTICO		
	N	%	N	%	N	%	Jl2	P	S
MASCULINO	59	89.4	7	10.6	66	100	5.66	<0.05	S.
FEMENINO	97	98	2	2	99	100			

O.R= 0.486 (0.32- 0.72) MASCULINO

FUENTE: HEPBCAM

Se muestra que en trabajadoras mujeres el 98 % presentaron niveles de anticuerpos considerados de seroprotección (> de 10 mUI/ml) y el 2 % no alcanzaron niveles de seroprotección. En los trabajadores hombres el 89.4 % presentaron niveles de seroprotección y el 10.6 % no alcanzaron niveles de seroprotección.. Al aplicar la prueba de Ji2 de Fischer se muestra que existe una asociación significativa ($p < 0.05$) entre la respuesta inmunogénica al virus de la hepatitis B y el sexo en los trabajadores del Hospital Nacional CASE ESSALUD Arequipa. Al aplicar la prueba de Odds Ratio se encontró que los trabajadores del sexo masculino tienen menor probabilidad de tener respuesta de seroprotección para hepatitis B comparada con las trabajadoras del sexo femenino.

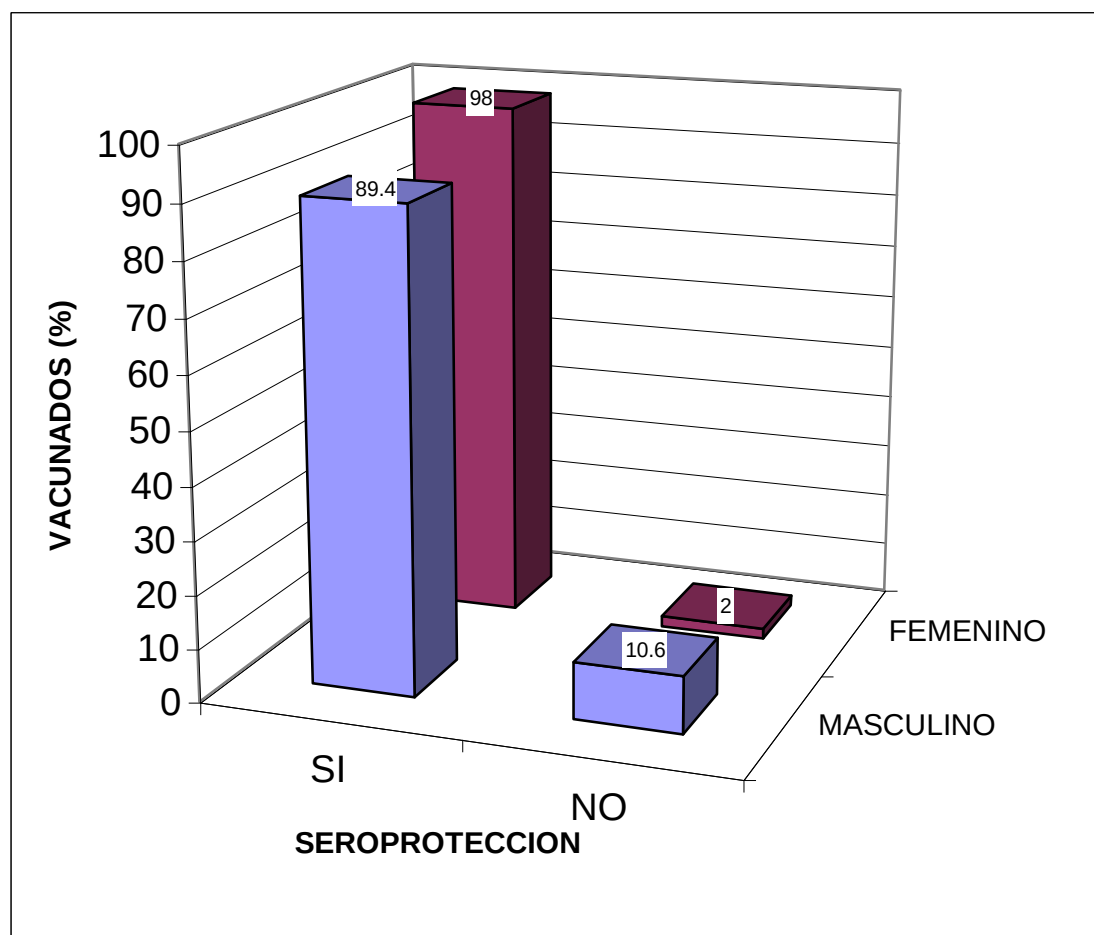


FIGURA No 9. SEROPROTECCION PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA, SETIEMBRE 1995 - MARZO 2002 SEGÚN SEXO.

TABLA No 10. SEROPROTECCION PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002 SEGÚN EDAD

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

O.R= 0.47 (0.35 – 0.63) >40 AÑOS

FUENTE: HEPBCAM

Se muestra que el 98.9 % de los trabajadores menores de 40 años presentaron seroprotección comparado con los trabajadores mayores de 40 años que solo el 89.2 % presentaron seroprotección. Al aplicar la prueba de Ji2 de Fischer se encontró .una asociación significativa ($p<0.01$) entre la respuesta inmunogénica al virus de la hepatitis B y la edad de los trabajadores. Al aplicar la prueba de Odds Ratio se encontró que los trabajadores mayores de 40 años tienen menor probabilidad de tener respuesta de seroprotección para el virus de hepatitis B.

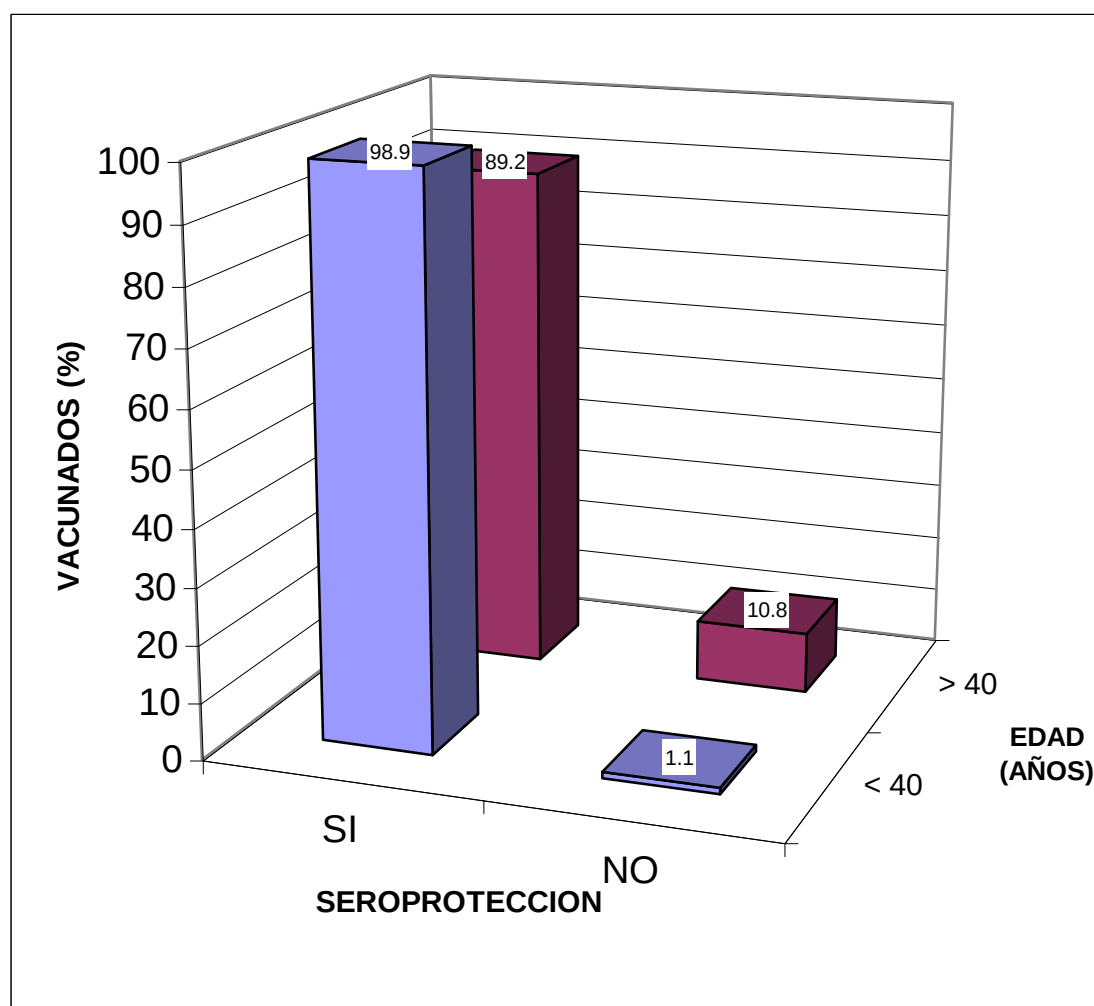


FIGURA No 10. SEROPROTECCION PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA, SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002 SEGÚN EDAD.

TABLA No 11. CONSUMO DE TABACO Y SEROPROTECCION CONTRA EL VIRUS DE HEPATITIS B EN TRABAJADORES DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002

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

O.R= 0.24 (0.15-0.39) TABACO

FUENTE: HEPBCAM

Se muestra que el 98.4 % de trabajadores que no consumen tabaco presentaron niveles de seroprotección y el 81.1 % de trabajadores que consumen tabaco presentaron seroprotección al virus de la hepatitis B. Al aplicar la prueba de Fischer se encontró una asociación significativa ($p < 0.01$) entre la respuesta inmunogénica al virus de la hepatitis B y el consumo de tabaco. Al aplicar la prueba de Odds Ratio se encontró que los trabajadores que consumen tabaco tienen menor probabilidad de hacer respuesta de seroprotección al virus de hepatitis B.

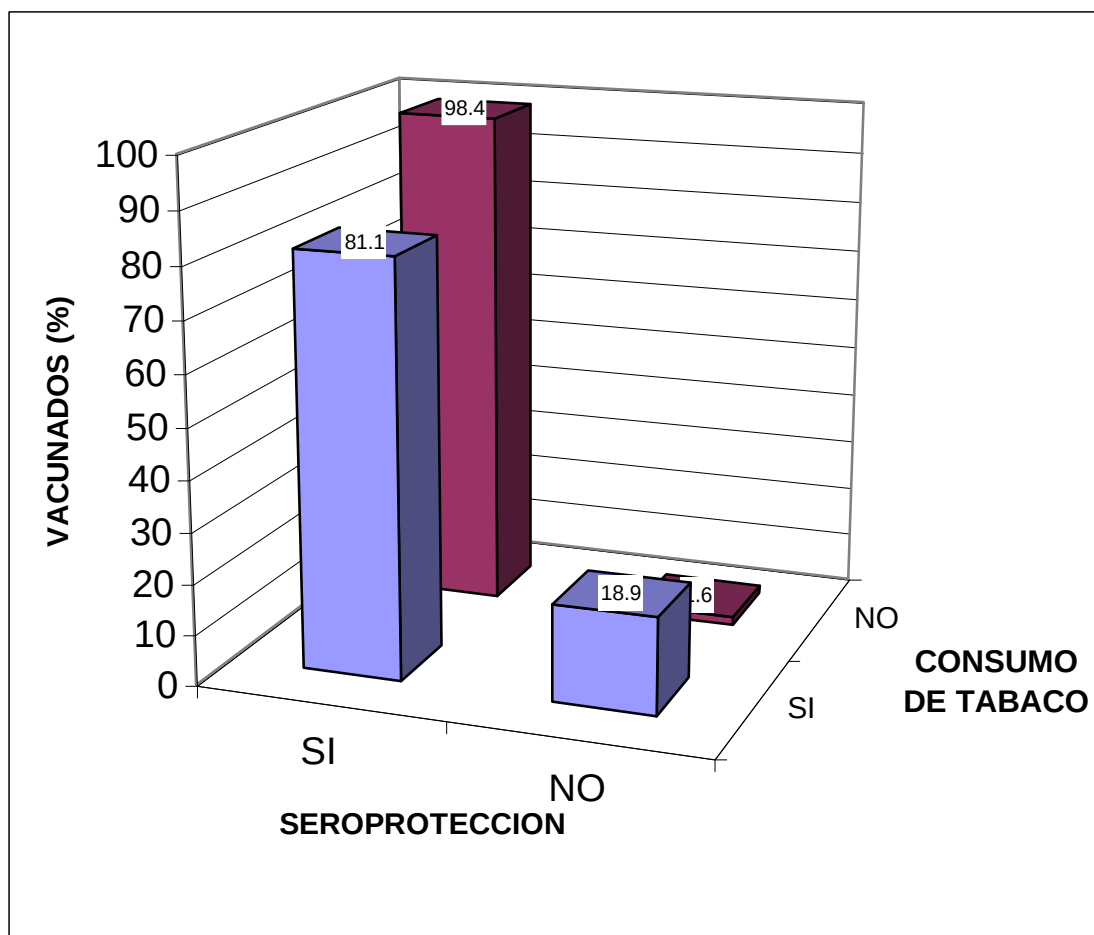


FIGURA No 11. CONSUMO DE TABACO Y SEROPROTECCION CONTRA EL VIRUS DE HEPATITIS B EN TRABAJADORES DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002.

TABLA No 12. NIVELES DE TRANSAMINASAS Y SEROPROTECCION PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002

NIVEL DE TGP	SEROPROTECCION				TOTAL		ANALISIS		
	SI		NO				ESTADISTICO		
	N	%	N	%	N	%	JI2	P	S
NORMAL (<i><35 UI/L</i>)	154	98.7	2	1.1	156	100	96.55	<0.01	A.S.
AUMENTADO (<i>>35 UI/L</i>)	2	22.2	7	77.8	9	100			

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

FUENTE: HEPBCAM

Se muestra el 98.7 % de trabajadores que tuvieron niveles normales de TGP presentaron niveles de seroprotección y el 22.2 % con niveles de TGP aumentados presentaron respuesta de seroprotección. Al aplicar la prueba de Pearson se encontró que existe una asociación significativa ($p < 0.01$) entre la respuesta inmunogénica al virus de la hepatitis B y el nivel de TGP de los trabajadores. Al aplicar la prueba de Odds Ratio se encontró que los trabajadores con TGP aumentada tienen menor probabilidad de tener respuesta de seroprotección.

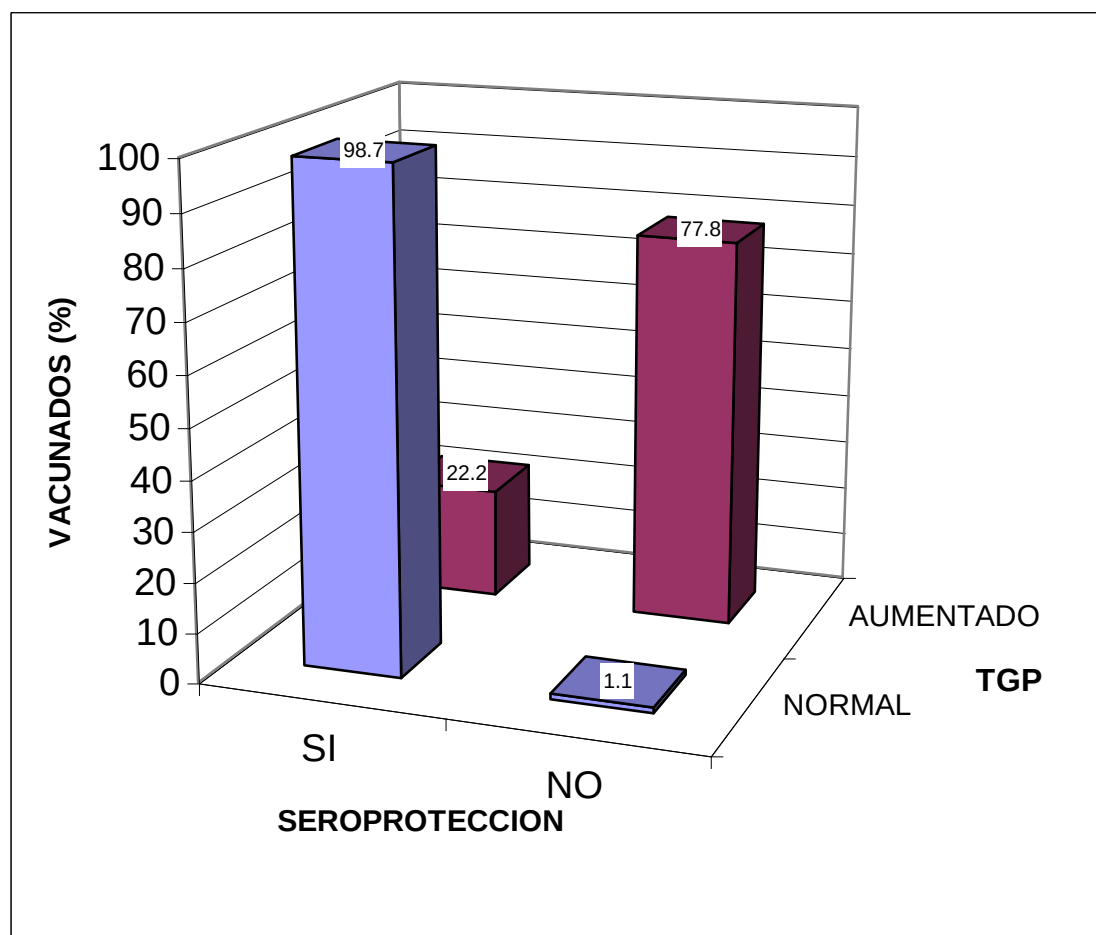


FIGURA No 12. NIVELES DE TRANSAMINASAS Y SEROPROTECCION PARA HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-ESSALUD AREQUIPA SETIEMBRE 1995 – MARZO 2002.

DISCUSIÓN

En las Tablas 1 y 9 se muestra que del personal vacunado el 60 % fueron del sexo femenino y el 40 % del sexo masculino. En el sexo femenino se obtuvieron niveles de seroprotección en el 98 % y en el sexo masculino en el 89.4 %, diferencia que es estadísticamente significativa ($p < 0.05$). En los trabajadores del sexo masculino se encontró menor respuesta a la vacuna contra el virus de hepatitis B ($OR = 0.48$) Esto se corrobora con lo reportado por otros autores (47, 48, 51). Tolosa y col (41) reporta una tasa de seroprotección de 95.9 % para las mujeres y 87.8 % para los varones. Asimismo reporta que los varones presentan un riesgo 4 veces superior de no responder a la inmunización. La mayor respuesta a la vacuna contra el virus de la hepatitis B en el sexo femenino se debería al perfil hormonal estrogénico. Se ha demostrado que los estrógenos incrementan el desarrollo de subpoblaciones de linfocitos T y de linfocitos B a través de la producción de interleucina 1 (62).

En las Tablas 2 y 10 se muestra que de 91 trabajadores con edad menor de 40 años en 1.1 % no hubo respuesta de seroprotección (concentración de antiHBs < 10 mUI/ml) y de 74 trabajadores con edad mayor de 40 años no hubo respuesta de seroprotección en 8 (10.8 %). Se encontró una asociación significativa ($p < 0.01$) en la respuesta de seroprotección contra el virus de la hepatitis B y la edad. Estableciéndose que los trabajadores vacunados mayores de 40 años tienen menor probabilidad de hacer respuesta inmunogénica de seroprotección ($OR = 0.47$). Son conocidos los cambios de la respuesta inmunes asociados con la edad (involución y atrofia del timo que es la clave del envejecimiento del sistema inmunológico, disminución en el número de linfocitos circulantes, etc). que pueden contribuir en la disminución de la eficacia de la vacuna en los individuos de mayor edad (61), aunque las investigaciones relacionadas con este tópico arrojan hallazgos contradictorios (14, 21, 41, 51). Hay autores (59) que reportan un riesgo de no respuesta a la vacuna de hepatitis B en individuos mas viejos (59). Tolosa y col (41) reporta que el 95.9 % de individuos vacunados contra el virus de la hepatitis B y con edad < 40 años desarrollan antiHBs y solo lo hicieron el 90.4 % de los mayores a dicha edad.

En las Tablas 3 y 8 se consideraron los antecedentes de patologías de los trabajadores inmunizados referidos en el momento de la vacunación o revisando las historias clínicas y que pudieran influenciar en la respuesta inmunogénica post-vacunación. Se encontraron que 20 trabajadores (12.12 %) referían alguna enfermedad. Se encontró que la inmuno-respuesta de seroprotección no está influenciada por los antecedentes patológicos de los trabajadores vacunados contra el virus de la hepatitis B ($p > 0.05$) Lo que concuerda con los reportado por otros estudios (45, 50).

En la Tabla 4 se muestra que el porcentaje de seroprotección alcanzado en los trabajadores vacunados fue 94.54 %. Estos resultados se corroboran con lo reportado por Tolosa y col. (1998) quienes encontraron porcentajes de seroprotección de 95% (41); Martínez (1996) 97.5% (45); Ramírez y col.(2000) 82% (46); Sánchez y col (1999). 96.2% (44); Pedroso y col (1998). 100% (43); Alerm y col. (2000) 96.6% (50).

En la Tabla 5 se observa que el 53.3 % de trabajadores vacunados contra el virus de la hepatitis B fueron enfermeras y técnicos de enfermería, seguidos por el grupo ocupacional médico (20.62 %) y médicos residentes (6.66 %). Llama la atención que el grupo ocupacional de médicos no ocupe un lugar preponderante en el programa de vacunación para hepatitis B debido a factores como temor a los efectos colaterales o falta de tiempo aducido por estos profesionales. Este hecho ha sido resaltado en el estudio de Tolosa y col (41).

En la Tabla 6 se encuentra que 84.24 % de los trabajadores vacunados no presentaron reacciones adversas durante o después de la vacunación. El 12.2 % (20 casos) presentaron dolor en el sitio de la inoculación y en porcentajes menores se encontraron fiebre, cefalea y náuseas. Los síntomas fueron leves y no requirieron de atención médica ni fue necesario interrumpir el esquema de vacunación. La mayoría de autores coinciden en que las vacunas recombinantes son bien toleradas.(40, 45, 46). Ramírez y col (46) reportan no haber observado gran reacción a la vacuna; dolor, rubor y aumento de temperatura en el sitio de inyección fueron los síntomas más frecuentes, y se presentaron en general luego de la primera dosis y más raramente, posterior a la segunda y tercera dosis.

En las Tablas 7 y 11 se muestra que de 37 trabajadores que referían consumir tabaco en 7 (18.9 %) no alcanzaron niveles de seroprotección después de la vacunación y de 128 trabajadores que referirían no consumir tabaco en 2 (1.6 %) no hubo respuesta de seroprotección. Se encontró que existe una asociación significativa entre la respuesta

de seroprotección contra el virus de la hepatitis B y el consumo de tabaco ($p < 0.01$). Se demostró que los trabajadores que consumen tabaco (1 a 20 cigarrillos por día) presentaron menor respuesta inmunogénica a la vacuna ($OR = 0.24$). Estos resultados se corroboran por otros trabajos (41, 45, 46). El humo del tabaco está constituido por una fase volátil o gaseosa y una fase sólida o de partículas. La fase gaseosa, con alrededor de 500 componentes, representa el 95% del peso del humo del tabaco. Por su parte, la fase de partículas representa el 5% del peso, y está constituida por aproximadamente 3.500 componentes, siendo el más importante el alcaloide nicotina. El tabaco inhibe la actividad de las células inmunogénicas (linfocitos T y B y células naturales killer) (63). Tolosa y col (41) reporta que el tabaco es uno de los factores que influyen en la respuesta a la vacuna, el grupo de fumadores importantes (más de 20 cigarrillos por día) presentó 4.7 veces más riesgo de no responder adecuadamente a la vacuna en relación con los no fumadores.

En la Tabla 12 se muestra que de 165 trabajadores vacunados de los que tuvieron niveles de TGP normales (< 35 UI/L), solo 2 (1.1 %) no alcanzaron niveles de seroprotección. En cambio en 7 (77.8 %) de 9 trabajadores vacunados con niveles de TGP $>$ de 35 UI/L no alcanzaron niveles de seroprotección. Se encontró que existe una asociación significativa entre la respuesta de seroprotección contra el virus de la hepatitis B y el nivel de TGP ($p < 0.01$). Asimismo se demuestra que los trabajadores que tienen niveles elevados de TGP presentaron menor respuesta inmunogénica a la vacuna ($OR = 0.016$). Estos resultados se corroboran por los trabajos de Tolosa y col. (1998) (41), Sánchez y col (1999) (44). Algunos autores (30, 31) sugieren que los factores que alteran la función hepática pueden influir en la respuesta inmunogénica a la vacuna., por eso optamos en determinar los niveles de transaminasa sérica (TGP) en los trabajadores vacunados como marcador indirecto de disfunción hepática. El hígado sano ejerce un efecto modulador sobre la respuesta inmunitaria, así en hepatopatías crónicas hay inmunidad deprimida mediada por células (61).

CONCLUSIONES

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

RECOMENDACIONES

1. Dada la capacidad inmunogénica y pocas reacciones adversas de la vacuna recombinante se recomienda ampliar la profilaxis a otros trabajadores de la salud del Hospital Nacional CASE ESSALUD Arequipa que laboren en áreas no consideradas de alto riesgo.
2. Constituyendo la hepatitis B un problema de salud en el Perú, las autoridades de Salud Pública deben implementar Programas de Vacunación Masiva contra esta enfermedad.
3. Fomentar la detección de marcadores serológicos del VHB en mujeres embarazadas.
4. Educar, formar y aumentar el conocimiento en los trabajadores de Salud sobre los peligros de la hepatitis B como un riesgo de salud para la comunidad.

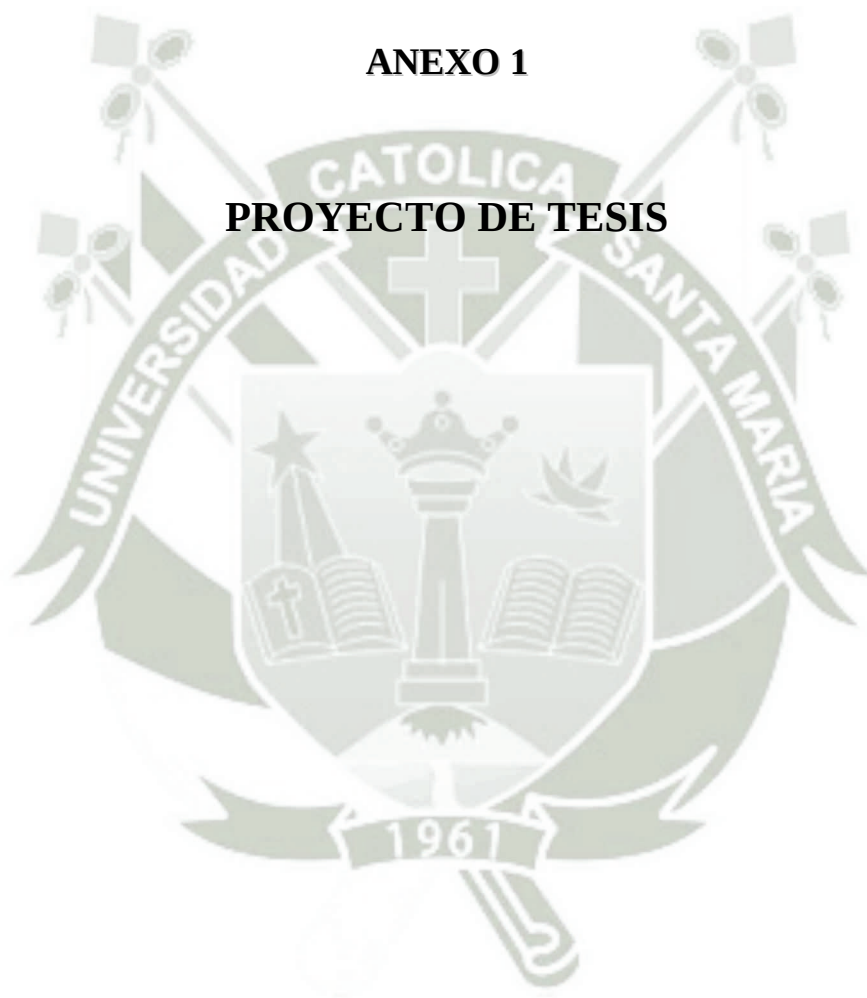
5. Tener presente medidas preventivas generales como screening de donadores de sangre, uso correcto de guantes y mascarillas, eliminación adecuada de sangre y productos sanguíneos y de material como jeringas y agujas.
6. Controlar y evaluar minuciosamente los programas de prevención de la hepatitis B.





ANEXO 1

PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD CATOLICA SANTA MARIA
ESCUELA DE POSTGRADO
PROGRAMA DOCTORADO EN MEDICINA



**"GRADO DE INMUNIDAD HUMORAL Y FACTORES ASOCIADOS A LA
RESPUESTA A LA VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B
EN EL PERSONAL DE SALUD DEL HOSPITAL NACIONAL CASE-
ESSALUD, AREQUIPA SETIEMBRE 1995- MARZO 2002"**

TESIS PRESENTADO POR EL:

MAGISTER: JUAN CAMPOS NIZAMA

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN MEDICINA

AREQUIPA-PERÚ

2004

1. PREÁMBULO

La hepatitis B constituye uno de los principales problemas de salud pública en el mundo: Un 30 % de la población mundial muestra signos serológicos de infección por el virus de la hepatitis B. Se estima que, de esas personas 350 millones están infectadas crónicamente por el VHB, y cada año aproximadamente un millón de ellas mueren a causa de hepatocarcinoma ó cirrosis hepática. Entre los carcinógenos humanos conocidos, el VHB ocupa el segundo lugar, después del tabaco.

Desde hace 20 años se viene empleando una vacuna segura y eficaz contra la infección por el VHB. La vacuna anti-hepatitis B previene eficazmente la infección por el VHB si se administra antes o poco después de la exposición al patógeno. Como mínimo un 85 a 90 % de las muertes imputables al VHB se pueden prevenir con la vacunación.

La OMS recomienda la inclusión de la vacuna anti-hepatitis B en los servicios de inmunización rutinaria de todos los países.

La Gerencia del Hospital Nacional CASE ESSALUD ha empezado su programa de inmunización contra la hepatitis B desde setiembre de 1995 para los trabajadores que laboran en áreas de riesgo.

2. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

2.1 *Problema de investigación*

2.1.1. Enunciado del problema

Se desconocen los niveles de anticuerpos séricos alcanzados en personal vacunado contra el virus de la hepatitis B del Hospital Nacional CASE-Arequipa y por tanto la eficacia o no de la vacuna, así como los factores asociados con una baja respuesta a la misma.

2.1.2. Descripción del problema

La hepatitis B representa en algunos países un gran problema de salud pública. Se estima que existen en el mundo aproximadamente 200 millones de individuos infectados, de los cuales 25 a 30% pueden evolucionan hacia formas crónicas de la enfermedad, o hacia carcinoma hepatocelular.

A partir de 1981 se introdujo la vacuna contra la infección por el virus de la hepatitis B obtenida del plasma de portadores asintomáticos y en los últimos años ha sido reemplazada por las vacunas recombinantes. Se pretende prevenir las infecciones crónicas y reducir también el principal origen de transmisión de nuevas infecciones.

En nuestro hospital en años recientes se introdujo la vacunación contra el virus de la hepatitis B, pero no hay estudios que nos indiquen el nivel de anticuerpos séricos alcanzados en el personal vacunado, y así, hablar de protección o no. Así mismo es importante conocer los posibles factores asociados con una baja respuesta inmunogénica.

Área del conocimiento:

Ciencias aplicadas, Medicina Humana, Gastroenterología clínica

Análisis de variables:

VARIABLE	INDICADORES	SUBINDICADORES
UNICA		
GRADO DE INMUNIDAD	VALORACIÓN DE anti HBsAg	SEROCONVERSIÓN <10 mUI/ML SEROPROTECCIÓN >10 mUI/ML
INTERVINIENTES		
SEXO	SEXO	MASCULINO FEMENINO
GRUPOS ETAREOS	EDAD	< 30 AÑOS 30 –40 AÑOS 40*-50 AÑOS 50-60 AÑOS >60 AÑOS
TGP	METODO DE WIENER	< 35 UI/L > 35 UI/L
TABACO	CONSUMO DE TABACO	NO FUMA 1-20 CIGARRILLOS/DIA > 20 CIGARRILLOS/DIA
ANTECEDENTES PATOLOGICOS	EVALUACION CLINICA	SI NO

2.1.3. Justificación del problema

La hepatitis por virus B (VHB) es una enfermedad infecciosa, que en un porcentaje importante de casos cura por sí sola y produce inmunidad permanente; no obstante, un 10 % de los afectados se convierten en portadores crónicos, siendo reservorio del agente infeccioso y una fuente potencial de transmisión. La naturaleza de la asociación entre la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y el desarrollo de carcinoma hepatocelular representa uno de los más interesantes problemas que plantea la biología del cáncer humano. Esta correlación tiene una enorme relevancia como problema de salud pública si consideramos que cerca de 200 millones de personas en el mundo tienen la infección crónica por el virus B, 25 a 30% de los cuales morirán por cirrosis o carcinoma hepatocelular. La prevalencia de esta enfermedad, la edad de adquisición y las vías de transmisión, varían en los diferentes países.

Como la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es una enfermedad que se puede prevenir mediante estrategias de vacunación, las mismas que deberían adoptarse en todos los niveles en nuestro país, es una necesidad conocer si los trabajadores del Hospital Nacional CASE, expuestos al virus B (VB) y que han sido vacunados, tienen los niveles de anticuerpos séricos aceptables para ser considerados como protegidos contra la enfermedad y conocer los posibles factores asociados con una baja respuesta inmunogénica.

2.2. *Marco Conceptual*

Hepatitis viral tipo B (HBV)

En 1965 Blumberg y colaboradores ⁽⁵⁾, en Filadelfia, descubrieron en dos pacientes hemofílicos que habían recibido múltiples transfusiones, un anticuerpo que reaccionaba con un antígeno de un solo suero de su panel, proveniente de un aborigen australiano. Con posterioridad se comprobó la presencia de este antígeno en pacientes con hepatitis viral. Por haberse descubierto en el suero de un aborigen de ese continente, a este antígeno se le llamó antígeno Australia.

En la actualidad se sabe que el antígeno Australia es la superficie del virus de la hepatitis B, por lo cual se denomina antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg).

En el suero de un paciente con hepatitis B se reconocen tres tipos de partículas: pequeñas esferas de 20 nm, túbulos de 20 nm de diámetro y 100 nm de largo, y partículas de Dane, más complejas, de 42 nm. La partícula de Dane es el virus de la hepatitis B (HBV) completo, mientras que las pequeñas esferas y túbulos son el exceso de proteína viral (HbsAg) (7, 21, 23, 31, 32).

El centro de la partícula de Dane está formado por el núcleo del hepatocito, en tanto que las partículas superficiales, más pequeñas, se producen en el citoplasma (7, 31).

El centro de la partícula viral contiene ADN-polimerasa. La estructura del ADN ha sido caracterizada y se comprobó que es de doble cadena y circular. Mide unos 3,200 nucleóticos de longitud. El centro contiene un antígeno central y otro antígeno llamado "e", que es una subunidad proteica del centro (7, 32).

La tecnología del ADN recombinante ha permitido clonar y secuenciar el genoma de ADN de doble cadena del HBV. Se han identificado los marcos codificadores de lectura que codifican a las proteínas putativas. El genoma contiene cuatro marcos de lectura para los polipéptidos principales. El gen S codifica a un polipéptido del HbsAg. El gen C codifica al polipéptido del centro viral (HbcAg), y el tercero, el gen P de la ADN polimerasa putativo, se superpone al gen S, en tanto que el cuarto marco de lectura se designa X. La región pre S (S1 y S2) es una secuencia de ácidos nucleicos que precede al gen que codifica el polipéptido del antígeno principal de la hepatitis B (7, 26). Es probable que intervenga en la aptitud del virus de la hepatitis B para interactuar con el hepatocito del huésped (7).

Subtipos de HbsAg. Las partículas de HbsAg tienen superficies antigénicamente complejas, esto condujo al reconocimiento de determinantes antigénicos. Un determinante común es a. Los otros subdeterminantes se designan d, y, w y r. En consecuencia los cuatro determinantes principales son adw, adr, ayw y ayr. Se multiplican con fidelidad y son de utilidad epidemiológica (7, 20).

Diagnóstico serológico. El HbsAg aparece en la sangre más o menos a las 6 semanas de la infección y desaparece a los tres meses. Si persiste más de seis meses se considera estado de portador.

El anti-HBs aparece tardíamente, unos tres meses después del comienzo, y persiste. Es raro que los niveles de anti-HBs sean altos, y un 10% de los pacientes con hepatitis viral aguda B nunca llegan a adquirir este anticuerpo. El anti-HBs es el responsable de la recuperación y confiere inmunidad al paciente. Antes se pensaba que el HBsAg y el anti-HBs se excluían mutuamente, pero por lo menos una tercera parte de los portadores de HBsAg también tienen anti-HBs. El mecanismo se desconoce, se lo atribuyó a infección simultánea por distintos subtipos (7, 21,31,34).

El HBeAg se correlaciona con una síntesis viral persistente y con infectividad (39). Se ve transitoriamente durante el ataque agudo, pero dura menos que el HBsAg. Su presencia por más de 10 semanas sugiere transición hacia la cronicidad (7, 23, 32).

El anti-HBe es un marcador de infectividad relativamente baja. Su aparición es una evidencia de que el paciente se habrá de recuperar por completo (31, 32).

El HBcAg, no se detecta en sangre circulante, pero sí su anticuerpo, el anti- HBc. La presencia de títulos altos de anti-HBc tipo IgM señalan la presencia de hepatitis viral aguda. Este anticuerpo se detecta después de haber desaparecido del suero el HBsAg. Esto sucede en el 5 a 6% de los casos de hepatitis B aguda y se detecta en particular en la hepatitis fulminante (34, 36). También es útil para determinar si un ataque agudo de hepatitis se debe al virus B o a sobreinfección por otro virus (31).

La persistencia del anti-HBc tipo IgM, significa enfermedad crónica relacionada con el virus B, por lo general hepatitis crónica activa. Los títulos bajos de anti-HBc tipo IgG con anti-HBs significa infección por hepatitis B en un pasado remoto. Los títulos más altos de anti-HBc tipo IgG sin anti-HBs indican persistencia de la infección viral (8, 34, 36).

El HBV-ADN es el indicador más sensible de replicación viral. Puede existir en sueros anti-HBe positivos, los cuales indican enfermedad activa severa (23, 37).

Marcadores de hepatitis B en los hepatocitos. El HBsAg puede teñirse de color naranja con orceína en los hepatocitos de portadores y de pacientes con hepatitis crónica, no así en los de etapa aguda. Por microscopía electrónica y la inmunohistoquímica se ha demostrado que los HBcAg están en los núcleos y los HBsAg en las membranas de los hepatocitos (30, 33, 36). Los marcadores centrales no se detectan en el hígado durante la etapa aguda (31).

Infectividad de los líquidos corporales. La sangre o cualquier líquido corporal contaminado con sangre que contenga HBV es infeccioso. Aunque la sola positividad de un líquido para HBsAg no es sinónimo de infectividad, se comprobó por hibridación molecular que las muestras concentradas de saliva, orina y líquido seminal de hombres HBeAg positivos contiene HBV - ADN (23, 31, 32). También se ha encontrado HBV-ADN en los monocitos y leucocitos (31). El virus de la hepatitis B se replica en sitios que no son el hígado. El HBV se ha detectado también en médula ósea y páncreas humano (35).

Manifestaciones clínicas y de laboratorio. Los primeros síntomas de hepatitis viral aguda son típicamente inespecíficos; predominan los constitucionales y gastrointestinales. Puede haber malestar, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos y artralgias y sugerir un "estado gripal" o un síndrome de vías respiratorias superiores, al paciente y al médico (7). El paciente puede referir pérdida del gusto por el café o los cigarrillos. La fiebre cuando existe puede ser leve. El dolor abdominal puede indicar un hígado sensible y crecido. En 19 a 15% de pacientes hay artritis y representa el depósito de

complejos inmunológicos. Se observan exantemas cutáneos y artritis. En ocasiones puede haber urticaria (12, 23).

Después de varios días a una semana, o más, la fase prodrómica puede evolucionar a una icterica. La primera manifestación clínica de un aumento de la concentración sérica de la bilirrubina de reacción directa es la bilirrubinuria, seguida de heces claras, ictericia escleral, y en personas de piel clara, ictericia franca. Con frecuencia los síntomas constitucionales desaparecen durante la fase icterica, en especial en niños, en quienes la enfermedad es menos grave. Puede haber prurito, en ictericia colestásica (32).

Los datos físicos son variables y dependen de la etapa de la enfermedad. El único dato objetivo durante el pródromo, aparte de la febrícula, puede ser un hígado crecido y sensible, que se puede acompañar en un 20% de los casos de esplenomegalia. Puede haber ictericia o no presentarse; de hecho, es probable que la mayoría de pacientes sean anictéricos. Las excoriaciones indican la intensidad del prurito. A veces se desarrollan nevos arácnos durante la fase aguda, pero como es raro, deben sugerir la posibilidad de un proceso más crónico (12, 21) .

Los estudios de laboratorio son muy variables, pero por lo general el inicio clínico se acompaña de un aumento de las actividades de las aminotransferasas (TGP y TGO). La TGP excede a la TGO. La bilirrubina sérica se eleva a predominio directo. La fosfatasa alcalina suele estar un tanto elevada; mientras que la concentración sérica de albúmina puede estar ligeramente disminuida (7) Es común una hiperglobulinemia difusa. En casos graves el tiempo de protrombina está prolongado. En el 50% de los casos puede haber hipoglicemia leve. Las pruebas hematológicas son variables. La cuenta de leucocitos es normal o está ligeramente disminuida y puede haber linfocitos atípicos. La hemoglobina y el hematócrito son normales. El análisis de orina suele ser inespecífico, excepto por la presencia de bilirrubina (23, 31).

Dentro del estudio de laboratorio es importante el serodiagnóstico etiológico (12, 21).

Después de una fase ictérica que puede durar varios días a unas semanas, el paciente entra en una fase de convalecencia en la que hay una mejoría de los síntomas y de las pruebas de laboratorio (12, 31).

Asociaciones extrahepáticas. Muchas veces estos estados se asocian con complejos inmunes circulantes que contienen HBsAg. La hepatopatía respectiva suele ser leve y, a lo sumo una hepatopatía crónica persistente. La hepatopatía en sí no se debe a lesiones por complejos inmunes. La hepatitis aguda y crónica tipo B puede ocurrir en pacientes con agammaglobulinemia (31, 32).

Poliarteritis (vasculitis necrosante sistémica). Esta enfermedad de sistemas múltiples afecta el tracto gastrointestinal y al sistema nervioso periférico y central. Su evolución es similar al de otros tipos de poliarteritis. En un 31 a 54% de los pacientes puede haber mononeuritis múltiple.

En las lesiones vasculares se identificaron complejos inmunes que contienen HBsAg, IgG y complemento. La presencia de complejos circulantes concuerda con la actividad de la enfermedad (24).

Glomerulonefritis. Se encontró una glomerulonefritis membranosa o membrano proliferativa aislada o como parte de una vasculitis generalizada, pero la asociación es rara. En los capilares se detectan complejos antígeno anti-Hbc circulantes (38).

Polimialgia reumática. Cuadro vinculado en asociación hepatitis B (31).

Crioglobulinemia mixta esencial. En un paciente con neuropatía periférica y crioglobulinemia se encontró un crioprecipitado que tenía una gran concentración de HBsAg, pero no fue posible detectar anti-HBsAg ni complemento (19).

Síndrome de Guillain-Barré. Se ha descrito asociado a complejos inmunes que contenían HBsAg en el suero y LCR (32).

Miocarditis. Que podría deberse a complejos inmunes (32).

Portadores de hepatitis B

Aproximadamente el 10% de pacientes que contraen hepatitis B como adultos y 90% de los infectados como neonatos no aclararían el HBsAg del suero dentro de los 6 meses. Tales pacientes se hacen portadores y este estado probablemente persiste (4).

La reversión a un estado HBsAg negativo es raro, pero puede desarrollarse en la edad adulta. Los hombres son seis veces más probable que se hagan portadores que las mujeres (10).

El dilema de una persona, que puede ser un trabajador de un hospital, que porta el antígeno y que viene de un área donde hay una alta prevalencia, es muy difícil de responderlo. En un hospital, quienes desarrollan hepatitis B, HBsAg positivo y que limpian el antígeno de la sangre son inmunes a la hepatitis B (21).

Los portadores sanos pueden mostrar cambios en la biopsia hepática que van desde anomalías mínimas inespecíficas a hepatitis crónica y cirrosis (30, 33).

La magnitud de estos cambios, no se refleja en los tests bioquímicos del suero y solo se revelan por biopsia hepática. En un estudio (10) de pacientes que resultaron ser HBsAg positivos al donar sangre, el 95% tuvieron una histología hepática normal y sólo el 1.5% de los casos evolucionaron a hepatitis crónica o cirrosis. El 90% fueron HBeAg negativos y anti-HBe positivos.

En un portador, el HBV-ADN y el HBeAg positivos indican infectividad y enfermedad persistente (10).

Secuelas orgánicas crónicas

La exposición al HBV puede tener diferentes resultados. Algunos son inmunes y no tienen ataque clínico, ellos probablemente tienen anti-HBs. En otros, se desarrolla un ataque agudo que va desde un estado anictérico a fulminante. Gente previamente normal usualmente limpian el antígeno del suero dentro de 4 a 6 semanas del inicio de los síntomas (31).

Enfermedad hepática crónica está asociada con antigenemia persistente. En general, cuando más florido y agudo es el ataque original, menos probable es que se produzcan secuelas crónicas.

Si el paciente sobrevive a un ataque fulminante de hepatitis viral, se recupera por completo y no quedan secuelas crónicas (31, 36).

La cronicidad es más probable después de un episodio ligeramente ictérico, anictérico o recidivante y en los que tienen incompetencia inmunológica, como recién nacidos, homosexuales, enfermos de SIDA, leucémicos, pacientes con cáncer, insuficiencia renal o que están en tratamiento inmunosupresor (11, 31).

Epidemiología

La enfermedad es transmitida parenteralmente, o por contacto íntimo a menudo sexual.

La tasa de portador del HBsAg varía mundialmente de 0.1 a 0.2% en Gran Bretaña, Estados Unidos y Escandinavia a más de 3% en Grecia y Sur de Italia y aún hasta 10 - 15% en países como el África (21, 31).

En un estudio nacional se reporta una prevalencia para el HBsAg del 2% en trabajadores de la salud (15).

En áreas con altas tasas de portador, la infección es adquirida por el pasaje de la madre al neonato. La infección no es vía vena umbilical, sino de la madre al momento del parto y durante el contacto íntimo ulterior (7, 31, 32).

La probabilidad de transmisión aumenta a medida que el feto se aproxima al término y es mayor en las portadoras agudas que en las crónicas. La madre es HBsAg positiva y por lo general, aunque no siempre, también HBeAg positiva. La antigenemia comienza en el lactante en los dos meses consecutivos al nacimiento y tiende a persistir (31, 37).

En otras regiones la incidencia máxima se da en la niñez y no en el período neonatal, en ellas, la propagación intrafamiliar revestiría particular importancia. Esto puede suceder por un contacto íntimo como el beso. Los cubiertos, cepillos de diente y afeitadoras compartidos también serían importantes. En el grupo familiar, los contactos sexuales de los portadores corren riesgo de adquirir la enfermedad (23, 31).

Los homosexuales pueden adquirir hepatitis B. La enfermedad se relaciona con la duración de la actividad homosexual, la cantidad de contactos sexuales y el contacto anal (21, 31).

Los artrópodos chupadores de sangre como los mosquitos, chinches, pueden ser vectores importantes, aunque no hay evidencias de que el virus se replique en ellos (31, 36).

Las transfusiones de sangre son fuente importante de contagio donde no se examina la sangre de los dadores en busca de HBsAg (31, 36).

Otras fuentes de infección parenteral son el uso de instrumento no estériles para tratamientos dentales o por manicuras, perforación de orejas, exámenes neurológicos, inyecciones, acupuntura y tatuajes.

Los que abusan de drogas parenterales adquieren la hepatitis al compartir material no estéril. En este grupo la cronicidad es frecuente (7, 32).

En el personal hospitalario que está en contacto con pacientes, y en particular con sangre de pacientes, suelen encontrarse más portadores que en la comunidad en general. Esto rige para el personal de los servicio de diálisis renal y oncología. El peligro para quienes asisten a estos enfermos se debe al contacto parenteral con sangre a partir de punciones o abrasiones en la piel (7, 32). Los cirujanos y odontólogos corren un riesgo especial al operar a pacientes HBsAg positivos que tienen HbeAg positivos. Las perforaciones en los guantes y los cortes en las manos son frecuentes (21, 31).

Empleando los procedimientos de limpieza convencionales no se comprobó que la infección por HBV se propague mediante los endoscopios. Deben precauciones especiales para trasladar y manipular todas las muestras de sangre, pero en particular de los pacientes con hepatitis (21, 31).

El estado de portador es muy común en niños retardados mentales alojados en instituciones y en quienes los atienden (31).

Prevención

Inmunoglobulina para hepatitis B (HBIG)

La HBIG es una globulina sérica hiperinmune especial que tiene un alto título de anticuerpo. Es eficaz para la inmunización pasiva contra la hepatitis B si se le administra con carácter preventivo o a las pocas horas de la infección (6). Sí se dispone de la vacuna siempre se la debe dar junto con la HBIG, en particular si el sujeto corre el riesgo de reinfectarse (7, 31, 32). Está indicada para los contactos sexuales de los enfermos agudos, recién nacidos de madres HbsAg positivas y víctimas de exposiciones parenterales (punciones con agujas) a sangre HbsAg positiva (31).

La administración de HBIG con anterioridad a una exposición posiblemente sea útil; por ejemplo antes de una transfusión de sangre (31).

Vacunas contra la hepatitis B

Luego de la observación clínica inicial de que la inoculación de suero inoculado HbsAg positivo inducía protección contra la infección vírica en chimpancés, en relación con la producción de anticuerpo anti-HBV y que el uso de HbsAg purificado servía como un inmunógeno eficaz en humanos, se inició el perfeccionamiento de vacunas para prevenir esta infección (21, 25).

La primera vacuna contra la hepatitis B elaborada a partir del plasma de portadores asintomáticos del VHB se introdujo en el mercado de Estados Unidos en 1981; sin embargo, debido a su alto costo y a los problemas concernientes a la posible transmisión de otras enfermedades virales, fue necesaria la producción de nuevas vacunas recombinantes utilizando HbsAg sintetizado por *Sacharomyces cerevisiae*, dentro del cual se ha insertado un plásmido que contiene el gen para HbsAg. El HbsAg se obtiene por medio de lisado celular y se separa de otros componentes mediante técnicas biofísicas y bioquímicas (25).

Las vacunas de VHB contienen de 5 a 40 mg de HbsAg proteico/ml, adsorbido en hidróxido de aluminio (0.5vg/ml) adicionado con timerosal (en concentración de 1/20,000) como preservativo.

Los ensayos clínicos realizados en Estados Unidos han demostrado una eficacia de 85 a 90% en la prevención de la infección y enfermedad clínica en niños y adultos susceptibles. Estas vacunas son sumamente inmunogénicas en población infantil, ya que más del 95% de receptores desarrollan respuestas serológicas satisfactorias (concentraciones séricas >10 mUI/ml de anticuerpo contra HbsAg) luego de la administración de la serie primaria de tres dosis de vacuna (1).

Intervalos de cuatro o más meses entre la segunda y tercera dosis producen títulos geométricamente mayores que con intervalos de 1 o 2 meses (25). La falla de la inmunización pasivo-activa en 5% de los recién nacidos puede representar la proporción

de transmisión intrauterina, en la cual el virus se incorpora dentro del hepatocito antes de que los títulos de anticuerpo neutralizantes sean protectores (25).

La protección se ha demostrado al menos durante los 13 años siguientes a la inmunización. Se ha observado que en personas que inicialmente respondieron a la vacunación inicial, los títulos de los anticuerpos anti-HBs pueden declinar con el tiempo, sin que esto signifique pérdida de la protección, ya que persiste intacta la memoria inmunológica mediada por los linfocitos B (1, 6, 21).

Se ha demostrado que tres dosis de vacuna recombinante, aplicadas en un esquema de 0, 1, y 6 meses, inducen títulos mayores de 10 mUI de anti-HBs/ ml en 90 a 100%. Esta misma serie de tres dosis, aplicadas a los 2, 4 y 15 a 18 meses de edad produce 98 a 100% de seroprotección. Esto es particularmente importante si se considera la posibilidad futura de combinaciones con DPT O Hib como parte de un esquema primario de inmunización (18, 36).

Inocuidad y efectos colaterales.

La inocuidad de las vacunas inactivadas o recombinantes ha sido demostrada ampliamente mediante la aplicación de millones de dosis en todo el mundo.

Entre los efectos secundarios que se informan con más frecuencia están: dolor, eritema, y discreto aumento de volumen en el sitio de aplicación en 25% de los casos y temperatura mayor de 38.3oC en 9% de los receptores (21, 22).

La asociación entre la aplicación de la primera dosis en adultos y las complicaciones neurológicas (por ejemplo, síndrome de Guillian-Barré) no se ha determinado aún en las investigaciones epidemiológicas (1, 14).

Respuesta de anticuerpos a la vacuna

La protección a largo plazo depende la respuesta de anticuerpos, que es del 85 a 95% en sujetos sanos jóvenes. El anti-HBs se debe medir uno a tres meses después de completar la serie básica de vacunaciones.

Entre los que no responden los niveles pico de anti-HBs son $\leq 10 \text{ UI/l}$ y carecen de protección.

Los que responden poco tienen niveles pico de anti-HBs de 10 a 100 UI/l y por lo general dejan de tener niveles detectables de anti-HBs al cabo de 5 a 7 años. Podrían responder a un nuevo refuerzo con una dosis doble de la vacuna (27).

Entre los que responden bien a la vacuna se alcanzan picos de anti-HBs $\geq 100 \text{ UI/l}$ y suelen quedar inmunes para siempre.

El hecho de que no se generen anticuerpos adecuados podría relacionarse con el congelamiento de la vacuna o deberse a que se administra en la nalga y no en la región deltoidea (3,6). En los ancianos e inmunocomprometidos se observa una mala respuesta de anticuerpos. Alrededor de 5% de personas normales responden poco o nada (21).

Vía de administración

La vacuna se administra intramuscularmente en la parte anterolateral del muslo (lactantes) o en el músculo deltoides (niños mayores y adultos) (3).

Aunque la vía intradérmica es eficaz, los títulos de anticuerpo no suben tanto como cuando se usa la vía intramuscular (28, 31, 38).

Esquema de inmunización para la prevención de hepatitis

El esquema, dosis y volumen de la vacuna varía de acuerdo con la elaboración de la misma, estado serológico de la madre (HBsAg) y la coexistencia de enfermedad subyacente en el receptor (9, 40).

En adultos sanos la aplicación de la vacuna Recombivax no mostró diferencias significativas entre los grupos que recibieron dosis de 40, 20 o 10 ug. En individuos a quienes se aplicó una dosis reducida de 5 ug la seroconversión fue de 92%, los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado la permanencia de títulos protectores al menos durante 6 años (13, 14).

El Comité Asesor en Prácticas de Inmunización (ACIP) de los Servicios de Salud de los Estados Unidos y la Academia Americana de Pediatría (AAP) diseñaron un modelo costo/beneficio en el que estimaron el riesgo de adquirir la infección por VHB a lo largo de la vida con base a la prevalencia en el país, el riesgo de desarrollar infección crónica y de presentar secuelas de enfermedad crónica; posteriormente calcularon los costos directos e indirectos de esta enfermedad; además, consideraron el costo del escrutinio serológico de mujeres embarazadas, el costo de aplicación de inmunoglobulina y la vacunación del recién nacido, demostrando los beneficios de un Programa Nacional de Inmunización (1,6). En la actualidad se recomiendan una serie de estrategias combinadas a prevenir la enfermedad en la edad adulta entre las que se incluyen:

Examen serológico pre natal de toda embarazada para HbsAg, con la finalidad de identificar a los recién nacidos que requieran inmunoprofilaxis activa y pasiva, para dis-

minuir el riesgo de infección perinatal e identificar a los contactos que requieren ser vacunados (6, 9).

La inmunización rutinaria de todos los niños nacidos de madres HBsAg positivas (9).

Vacunación de niños mayores, adolescentes y adultos con el riesgo de adquirir la infección (9).

Inmunización universal de adolescentes, si existen recursos disponibles (6,9).

La inmunización en áreas de baja prevalencia tendrá un impacto inmediato bajo en la incidencia de la enfermedad, debido a que la mayor parte de las infecciones se adquieren durante la adolescencia tardía o en la edad adulta en grupos de alto riesgo (17).

En áreas donde los recursos son limitados se recomienda dar preferencia a los recién nacidos y niños de alto riesgo, posteriormente a todos los niños y adolescente en áreas de alto riesgo y, finalmente a todos los adolescentes (1, 9).

En áreas donde la infección VHB es hiperendémica debe iniciarse o continuarse sin programa de vacunación, con gradual expansión a otras áreas. El que todos los niños tengan acceso a la inmunización dependerá, finalmente, del panorama epidemiológico que presente la infección en cada país en particular, de las políticas de salud locales y, desde luego, de la disponibilidad de recursos (1,9).

Los recién nacidos de madres cuyo estado serológico se desconoce deberán vacunarse dentro de las primeras 12 horas de vida, en tanto éste se determina (1, 40).

Perspectivas

En adultos jóvenes se han estudiado combinaciones de vacuna de VHB y vacuna de hepatitis A, demostrándose que su aplicación se tolera de manera satisfactoria y son sumamente inmunogénicas (2).

La seropositividad y seroprotección fue de 100% para ambos antígenos y, sorprendentemente, los títulos de anticuerpo anti-VHA y anti-VHB fueron mayores que con la administración separada (2).

En la actualidad se trabaja en la investigación y desarrollo de vacunas combinadas como DP, polio, Hib y DPTa- Hib. Otros estudios se han encaminado a la seguridad y eficacia de la administración de MMR-VHB (6, 9, 25).

Carcinoma Hepatocelular

El carcinoma hepatocelular se observa en todas partes del mundo, pero su incidencia presenta una asombrosa variabilidad geográfica. En los países industrializados de Occidente, este tumor es poco común; en el África Tropical, sudeste de Asia y Japón la incidencia es hasta 50 veces mayor que en los países de Occidente. Por ejemplo, en Mozambique, donde existió la incidencia más elevada de todo el mundo, dos tercios de todos los cánceres en hombres y un tercio de todos los cánceres en mujeres resultan carcinomas hepatocelulares (7, 30, 31).

En la actualidad se ha establecido con certeza una asociación entre el carcinoma hepatocelular y la infección por virus de la hepatitis B (HBV). La incidencia geográfica de esta neoplasia se correlaciona firmemente con la prevalencia del estado de portador para el HBV. Además, en zonas de alta incidencia, la infección por HBV se ha documentado en un 80 % a 90 % de pacientes con carcinoma hepatocelular, y es probable que se encuentre presente (aunque no detectada) en muchos otros. En efecto,

un porcentaje significativo de pacientes tienen el HBsAg en los núcleos de los hepatocitos en los estudios de autopsia. La mayoría de los pacientes padeció infección por HBV durante muchos años, enfermedad que a menudo fue transmitida por una madre infectada al neonato en el periodo perinatal. El estado de portador es sin duda peligroso, ya que se estima que esos individuos corren un riesgo hasta 200 veces mayor que el normal de desarrollar un carcinoma hepatocelular. Alrededor de una cuarta parte de los sujetos con hepatitis B crónica adquirida al nacer o en el período perinatal desarrollarán en última instancia un carcinoma hepatocelular (31).

Aunque la mayoría de carcinomas hepatocelulares asociados con infección por HBV se observan en pacientes con cirrosis, también se han registrado numerosos casos entre paciente no cirróticos. Sin embargo, en la mayor parte de carcinomas hepatocelulares en hígados no cirróticos de sujetos HBsAg positivos, el hígado muestra un cierto grado de hepatitis crónica activa, lo que sugiere que la lesión celular persistente podría ser crucial en la patogenia del carcinoma hepatocelular. Indicios adicionales de la importancia del HBV en la patogenia del carcinoma hepatocelular provienen de la demostración de que el genoma del HBV se encuentra integrado en el DNA del huésped, tanto en los hepatocitos no neoplásicos como en las células tumorales. De acuerdo con el concepto de la carcinogénesis hepática en pasos múltiples, la integración del genoma HBV en el DNA del huésped se consideraría como el mecanismo inicial, mientras que la hepatitis crónica representaría el mecanismo promotor. Marmotas infectadas con un hepadnavirus correspondientes al HBV también desarrollaron hepatoma (36).

En los países industrializados que poseen baja incidencia de infección por HBV y carcinoma hepatocelular, la enfermedad predisponente principal para el desarrollo del carcinoma es la cirrosis alcohólica. Sin embargo, a diferencia del cáncer hepático asociado con HBV, el carcinoma hepatocelular de los alcohólicos en general se limita a pacientes con cirrosis macronodular avanzada. En realidad, una gran parte (sino todos) los alcohólicos con carcinoma hepatocelular dejó de ingerir bebidas alcohólicas mucho tiempo antes de la detección de neoplasia hepática. Se presume que estos pacientes sobrevivieron lo suficiente como para que la actividad regenerativa hepática convirtiese

una cirrosis micronodular en macronodular, lo que contribuiría al desarrollo de carcinoma hepatocelular. Cabe destacar que muchos pacientes con cirrosis alcohólica que desarrollan un carcinoma hepatocelular también presentan indicios de infección por HBV y que muchos de ellos poseen DNA de HBV integrado en el genoma de los hepatocitos. No se sabe con certeza si la infección por HBV simplemente contribuye a la evolución de la cirrosis o si la integración del DNA viral en el genoma del huésped actúa como un evento desencadenante, promoviendo al desarrollo de un carcinoma hepatocelular por cirrosis alcohólica (7).

Otras formas de cirrosis también se vinculan con una incidencia elevada de carcinoma hepatocelular. Las hepatopatías asociadas con hemocromatosis y deficiencia de alfa₁-antitripsina poseen un riesgo significativo de carcinoma hepatocelular: es posible anticipar el desarrollo del tumor en alrededor de un 10% de pacientes con hemocromatosis. Por otra parte, el carcinoma hepatocelular es raro en pacientes con hepatitis crónica activa “autoinmune” y cirrosis, enfermedad de Wilson y cirrosis biliar primaria. La hepatitis A no ha sido implicada como factor predisponente de carcinoma hepatocelular. El virus de la hepatitis C es otro de los factores importantes en la genesis del carcinoma hepatocelular (36, 37).

La aflatoxina B₁, agente contaminante de muchos alimentos, sobre todo en países en vías de desarrollo, induce un carcinoma hepatocelular en numerosas especies de mamíferos. Se ha correlacionado la incidencia de cáncer hepático en el ser humano aproximadamente con el contenido de aflatoxina en la dieta, aunque se han hallado excepciones significativas. Dado que las áreas donde la dieta se encuentra intensamente contaminada con aflatoxina coinciden con aquellas en que la hepatitis B es endémica, aun no se ha podido definir con precisión la contribución de esta toxina al desarrollo de carcinoma hepatocelular (31).

El carcinoma hepatocelular es mucho más frecuente en hombres que en mujeres, se presume que como reflejo de una mayor frecuencia de portación de HBV y de alcoholismo en los primeros. El tumor en general se presenta como una masa dolorosa y

de crecimiento progresivo en el hígado. Es frecuente observar ascitis, trombosis de la vena porta, oclusión de las venas suprahepáticas y hemorragia por várices esofágicas. El pronóstico es ominoso, y estos pacientes fallecen debido a una caquexia maligna, la ruptura del tumor con hemorragia catastrófica en la cavidad peritoneal, várices esofágicas sangrantes o insuficiencia hepática (31, 32).

El carcinoma hepatocelular puede asociarse con diversas manifestaciones paraneoplásicas (p.ej. policitemia, hipoglucemia, hipercalcemia) debido a la producción de hormonas por parte del tumor. La alfa-fetoproteína, marcador circulante producido por el carcinoma hepatocelular, es en particular importante por su valor diagnóstico. Normalmente esta proteína desciende mucho (menos de 10 ng/ml) al llegar al año de edad. En pacientes con un carcinoma hepatocelular se han registrado concentraciones superiores a los 4000 ng/ml, y en la mayoría de casos la concentración es mayor de 400 ng/ml. Dado que también es posible hallar una alfa-fetoproteína elevada en otras enfermedades hepáticas neoplásicas y no neoplásicas, y en algunos trastornos extrahepáticos, el hallazgo de altas concentraciones de esta proteína onco-fetal no es en absoluto diagnóstico de carcinoma hepatocelular. No obstante, este marcador es todavía sumamente útil en la detección de esta neoplasia hepática y es empleado en el control de pacientes tratados a fin de detectar posibles recurrencias (7, 36).

Los carcinomas hepatocelulares se presentan microscópicamente como masas hepáticas de color pardo, blandas y hemorrágicas. En ocasiones presentan una coloración verdosa que indica tinción con bilis. En algunos casos, un tumor solitario de gran tamaño ocupa una importante fracción de hígado, mientras que en otros se encuentran numerosos tumores más pequeños. Es posible que la presencia de lesiones múltiples indique el origen multicéntrico de la neoplasia, aunque no se descarta que representen metástasis intrahepáticas provenientes de un carcinoma hepatocelular único. En general, el tumor crece en el interior de las venas del sistema porta y puede extenderse hacia la vena cava, e incluso hasta la aurícula derecha, a través de las venas suprahepáticas. Se han descrito numerosos patrones histológicos, pero ninguno de ellos constituye un valor pronóstico. La mayoría de los hepatomas muestra un patrón trabecular es decir, las células neoplási-

cas se encuentran dispuestas en forma de trabéculas o láminas semejantes a las del hígado normal. Las trabéculas están separadas por sinusoides revestidos de endotelio, pero no se observan células de Kupffer. En ocasiones, la proliferación de la neoplasia con el patrón trabecular comprime a los sinusoides hasta tal punto que la lesión presenta un aspecto sólido. Una segunda variante histológica es conocida como pseudoglandular (adenoide, acinar). En este patrón, los hepatocitos malignos están dispuestos alrededor de una luz y, en consecuencia, se asemejan a glándulas. La luz puede contener bilis, y a menudo se detectan canalículos biliares entre las células neoplásicas. Los sinusoides revestidos por endotelio están dispersos entre las estructuras pseudoglandulares. Es importante considerar que los acinos formados por las células neoplásicas no son verdaderas glándulas, y la lesión no debe ser confundida con un adenocarcinoma. Algunos carcinomas hepatocelulares contienen un estroma fibroso considerable, que separa a las trabéculas de células neoplásicas y ha originado la denominación de carcinoma “escleroso” (30).

Se ha detectado un aspecto histológico distintivo en los hepatocarcinomas originados en hígados aparentemente normales, sobretudo en adolescentes y adultos jóvenes. Estas neoplasias son denominadas carcinomas hepatocelulares fibrolaminillares y están compuestos de hepatocitos neoplásicos voluminosos y eosinófilos dispuestos en cúmulos, rodeados por fibras colágenas delicadas. Al igual que en los oncocitos de otros tumores, la eosinofilia del citoplasma de los hepatocitos neoplásicos refleja la acumulación de mitocondrias. El pronóstico es más favorable que en otras variedades de hepatocarcinoma (31, 36).

A nivel citológico, algunos tumores son altamente pleomórficos y presentan claras variaciones en cuanto al tamaño y a las propiedades tintoriales de los núcleos de las células neoplásicas, células multinucleadas y células gigantes. Estas alteraciones determinan una desorganización de las trabéculas de células neoplásicas de manera que el patrón trabecular sea enmascarado. Otros carcinomas hepatocelulares pueden estar compuestos, en forma parcial o por entero, por células claras; estos usualmente contienen glucógeno, pero a veces también lípidos. Estos tumores de células claras han

sido confundidos en ocasiones con metástasis de carcinomas de células renales o adrenales. En un pequeño porcentaje de hepatocarcinomas se identifican cuerpos de Mallory, y en algunos casos estos elementos son en particular evidentes. Unos pocos carcinomas hepatocelulares presentan inclusiones eosinófilas en el citoplasma de las células neoplásicas, algunas de las cuales contienen alfa-fetoproteínas o alfa₁-antitripsina (32, 37).

Los carcinomas hepatocelulares pueden alcanzar un gran tamaño antes de generar metástasis. Estas se diseminan ampliamente, pero con mayor frecuencia se dirigen hacia los pulmones y ganglios linfáticos portales. Resulta raro que la resección quirúrgica del tumor primario se asocie con la curación de la enfermedad, pero en aquellos casos en que la neoplasia no se extiende más allá de los límites del hígado, el trasplante hepático es una modalidad terapéutica promisorio, aunque son frecuentes las recurrencias y metástasis post operatoriamente (31, 36, 37).

La prevención de la hepatitis B con el uso de vacunas pretende reducir la incidencia de carcinoma hepatocelular en el mundo entero, pero en particular en las regiones donde la prevalencia del estado de portador de HbsAg es grande.

2.3 *Análisis de Antecedentes Investigativos*

Tolosa y colaboradores (1998) evaluaron los factores asociados a una respuesta inadecuada a la vacunación contra hepatitis B en personal sanitario del Hospital Universitario “Dr. Peset” de Valencia. Reportaron una adecuada seroconversión en el 94.4 % de los vacunados y la no respuesta a la vacuna se asoció significativamente y de forma independiente con variables como el sexo masculino, la edad, el índice de masa corporal y el tabaquismo (41).

González y col. (2000) evaluaron la durabilidad de la respuesta inmune anti-hepatitis B en trabajadores de la salud peruanos con 6 años de vacunación, reportando un 70.24% de seroprotección a hepatitis B. Los menores de 40 años tuvieron niveles de

seroprotección e hiperrespuesta significativamente mayores; las mujeres se mantuvieron en categorías de respuesta superiores (42).

Pedroso y col. (1998) evaluaron la dosis mínima de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B en adultos jóvenes, reportando parámetros seguros de inmunogenicidad con dosis inferiores a las recomendadas por el productor (20 mg Heberbiovac-HB) con el esquema de inmunización de 0, 1, 2 y 12 meses (43).

Sánchez y col. (1999) evaluaron la variación de la respuesta antigénica en vacunación anti-hepatitis B en el C.N.P. reportando cobertura serológica por encima de 100 UI/ml en un 80% en el año 1989 y 53.8% en el año 1994. Observándose un marco de protección obtenida a partir de 10 UI/ml en 96.2% en el año 1989, y 78% para el año 1994 (44).

Martínez y col. (1996) evaluaron la cobertura e inmunorespuesta frente al virus de la hepatitis B en adolescentes de la provincia de Guadalajara, reportando una tasa de seroprotección global de 97.5%, y una relación inversa entre el nivel de anti-HBs y el índice de masa corporal (45).

Ramírez y col. (2000) evaluaron la inmunogenicidad de la vacuna heberbiovac en poblaciones de América, Europa, África y Asia, reportando seroprotección a los 60 días después de iniciado el esquema, con solo dos dosis fue de 98% en niños y 82% en adultos (46).

2.4 *Objetivos*

Generales:

Conocer la respuesta inmunogénica contra el virus de la hepatitis B en trabajadores vacunados del Hospital Nacional CASE-ESSALUD Arequipa,

Específicos:

1. Precisar los niveles de seroprotección contra el virus de hepatitis B en los trabajadores Hospital Nacional CASE-ESSALUD Arequipa vacunados en el periodo de setiembre 1995 a marzo del 2002.
2. Determinar los factores asociados al grado de inmunidad conseguido en los trabajadores vacunados.

2.5 *Hipótesis*

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

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas de investigación:

Instrumentos:

Ficha de recolección de datos, historias clínicas, registros de vacunación.

Métodos:

Observación documental.

2. Campos de verificación:

Investigación médica gastroenterológica.

2.1. Ubicación espacial

HNCASE- ESSALUD, Área Gastroenterología.

2.2 Ubicación temporal:

De Septiembre 1995 a Marzo del 2002.

2.3 Unidades de estudio:

Población: 165 trabajadores de salud del HNCASE ESSALUD Arequipa vacunado contra el virus de la hepatitis B entre setiembre 1995 a Marzo del 2002.

Criterios de inclusión:

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

Criterios de exclusión:

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

3. Estrategia de recolección de datos

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

Se revisarán los registros de vacunación y las historias clínicas de los trabajadores vacunados.

Ubicado el caso se procederá a la evaluación respectiva para determinar si reúne los criterios de inclusión señalados anteriormente.

La información se vertirá en la ficha de recolección de datos.

El investigador será la única persona que desarrollará dicha recolección de datos.

3.1. Diseño de Estudio. Es un estudio prospectivo, cuasiexperimental.

3.2. Técnicas de procesamiento y Análisis de datos

Se hará la tabulación de los datos obtenidos, se usarán tablas y gráficos.

Los datos obtenidos se compararán con los datos reportados por los autores referidos en el marco teórico.

Se aplicará el paquete estadístico de SPSS versión 10.0 para Windows 2000. Se obtendrán los parámetros descriptivos frecuencias y porcentajes y parámetros de inferencia estadística de Ji2 de Pearson y Odds Ratio ($p < 0.05$).

3.3 Recursos Humanos: El investigador, médico asistente del área de Gastroenterología del HNCASE- ESSALUD.

Asesor estadístico. Lic. Estadística asignado por la unidad de Capacitación del HNCASE- ESSALUD.

Secretaria.

3.4 Recursos Físicos:

- . Registros de vacunación
- . Historias clínicas
- . Computadora
- . Material bibliográfico: Biblioteca, información vía internet
- . Material de escritorio diverso

3.5. Recursos Económicos:

Dadas las características y fines de la investigación serán aportados por el autor.

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO



Actividad	Tiempo
. Recopilación y revisión bibliográfica	2 semanas
. Elaboración del proyecto	3 semanas
. Ejecución	16 semanas
. Procesamiento de datos	2 semanas
. Informe final	1 semana

V. BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAM ACADEMY OF PEDIATRICS. Hepatitis B. In Peter G. Red Book: Report of the committee on infectious diseases. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics, 224-237, 1994
2. AMBROSCH, G. , et al. Clinical and immunological investigation of a new combined hepatitis A and hepatitis B vaccine. J. Med. Virology, 44: 452- 456, 1994
3. ALVES, ANDREA SANTOS RAFAEL, et al. Hepatitis B vaccine in infants: a randomized controlled trial comparing gluteal versus anterolateral thigh muscle administration. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 43 (3): 139- 149, 2001
4. LAWRENCE, M., TIERNEY, Jr., et al. CURRENT. Medical diagnosis and treatment Mc Graw-Hill 2000
5. BLUMBERG, B, S, et al. Australia antigen and hepatitis. N.E.J.M., 283: 349-54, 1970
6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION RECOMMEND CHILDHOOD IMMUNIZATION SCHEDULE UNITED STATES. NMYR, 44: 1-9, 1995
7. CECIL. Tratado de Medicina Interna, 19ª ed, Ed. Interamericana, 1994
8. CHAU, K., DUCKER, R. et al. Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti anti HBc. Hepatology, 3, 142, 1983
9. DEPARTAMENTOS DE VACUNAS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS. OMS, 1211 Ginebra 27, Suiza, 2002
10. DRAGOSICS, B. Et al. Long-term follow up study of asymptomatic HbsAg-positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histology evaluation of 242 cases. Hepatol. 7:302, 1987
11. DUDLEY, F., J., SCHEVER, P., J., SHERLOCK, S. Natural history of hepatitis associated antigen- positive chronic liver disease. Lancet, 1972
12. FERREIRA, M.,S. Diagnosis and treatment of hepatitis B. Rev. Soc. Bras. Med-Trop. 33(4):389-400, 2000

13. GOH, K.,T. et al Long term inmunogenecity and efficacy of a reduced dose of plasma based hepatitis B vaccine in jounge adults. Bull Worldd Health Organization 4:523- 27, 1995
14. GEIER, M., GIER, D.,A.Hepatitis B vaccination safety. Ann Pharmacother, 36(3):370-4, 2002
15. IPARRAGUIRRE, H., M., PAULINA,S, ICHIYANAGUI, C. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis viral B y C en trabajadores de salud del hospital "D.A.C".Enf. Apto. Digest. V2, N4, 1999
16. KEYSERLING, H.,L. et al Hepatitis B vaccine administrated al two, four and twelve of fifteen months of age. J. Pediatric, 125:67-69, 1994
17. KRETZSCHTAR, M. et al Vaccination hepatitis in low endemic countries. Epidemiol. Infect, 128(2):229-44, 2002
18. VESPA, GLAUCIA NOEMY RODRIGUEZ, et al. Inmunizaciones: Fundamentos y práctica. Sao Paulo, Atheneu 423- 38, 2000
19. LEVO, Y., KASSEB, H. et al Association between hepatitis B virus and essential mixed crioglobulinemia. NEJM, 296: 1501, 1977
20. LE BOUVIER G.,L. Sutypes of hepatitis B antigen: clinical relevance?. Ann Inter. Med. 99, 894, 1973
21. MARTINEZ, Z., R., MACIAS, P., M., HERNANDEZ; M. Hepatitis B: epidemiología y tendencias actuales en inmunización. Rev. Enf. Infec. Ped. V.X (07), 19-27,1996
22. MC MAHOM B.,J. et al. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. Am. J. Med, 92:254-56, 1992.
23. MC NALLY PETER R. Secretos de la Gastroenterología. 1ª ed. Ed. Interamericana, 2001
24. MICHALAK, T. Inmune complexes of hepatitis B. Surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa study of seven necropsy cases. Am. J. Pathol. 90:619, 1978
25. MEI HWEI CHANG. Vaccination against hepatitis viruses. Impact on hepatitis B virus and association diseases. De: AASLD. Post Graduate Course: Hepatology into the next millenium; lessons from the past-issues for the future. Nov, 1999
26. MILLER R, CHANG C. et al. Compact organization of the hepatitis B virus genome. Hepatology 9, 322, 1989

27. PERERA, J., PERERA, B., GAMAGE, S. Seroconversion after hepatitis B vaccination in health young adults and the effect of a booster dose. *Med J.* 47(1): 6-8, 2002
28. PLAYFORD, E.,G. et al. Intradermal recombinant hepatitis B vaccine for healthcare workers who fail to respond intramuscular vaccine. *Infec. Control Hosp. Epidemiol.* 23(2): 87-90, 2002
29. REPORT OF THE PAHO WORKSHOP ON VIRAL HEPATITIS. PRE-MEETING TO THE 10th ANNUAL MEETING OF THE EPI/POLIO TAG. Río de Janeiro, Brazil, March, 1992
30. ROBBINS. Patología funcional y estructural, 6ª ed., Ed. Interamericana, 2000.
31. SHEILA, S. Diseases of the liver and biliary system, Tenth edition, 1997
32. SPIRO. Clinical Gastroenterology. Fourth edition, Ed. Mc Graw- Hill Inc, 1993
33. SCHEUER PETER J. Interpretación de la biopsia hepática. Ed. Jims, Barcelona, 29ª ed.1975
34. SHIMIZU, M., OHYAMA M., et al. Immunoglobulin M antibody against hepatitis B core antigen for the diagnosis of fulminant type B hepatitis. *Gastroenterology*, 84: 604, 1983
35. SHIMODA, T., SHIKATA, T. et al. Light microscopy localization of hepatitis B virus antigens in the humans pancreas. *Gastroenterology* 81: 998, 1981
36. SLEISENGER, M., H. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 6ª ed. Ed. Interamericana, 2000
37. TODATAKA YAMADA. Manual de Gastroenterología. Ed. Interamericana, 1ª ed., 2001
38. TAKADA, S., KIDA, H. et al. Characteristics of glomerular lesions in hepatitis B virus infection. *Am. J. Kid. Dis.* 11 : 57, 1988.
39. WERNER, B., G., GRADY, G., F. Accidental hepatitis- B- surface- antigen-positive inoculations. Use of e antigen to estimate infectividad. *Ann Inter. Med.* 97: 367-9, 1982
40. ZAMORA, N. Epidemiología: Impacto de la vacuna Cubana contra la hepatitis B, *Av. Méd. Cuba.* 8(26): 4-4, 2001
41. TOLOSA M. N., TENIAS B. J., PEREZ B. B., SANCHIS A. J., Factores asociados a una respuesta inadecuada a la vacunación contra la hepatitis B en personal sanitario. *Rev. Española de Salud Pública.* 72; 509-515. 1998

42. GONZALEZ G. A., RAMÍREZ A. V., ALMEIDA V. R., ZUMAETA E., FERRANDIZ J., VILLANUEVA A., SOTO V., ALERM G. A., DIAZ R. Y ANTÓN L. M. Durabilidad de la respuesta inmune antihepatitis B en trabajadores de la salud peruanos con 6 años de vacunados. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana Revista Cubana Invest.Biomedic. 19 (2): 52-56 2000.
43. PEDROSO F. P., RODRÍGUEZ L .L., Y DIAZ G. M. Persistencia de anti-HBsAg en ancianos inmunizados con una vacuna ADN recombinante anti-hepatitis B. Dos años de seguimiento. Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, La Habana, Cuba 1998.
44. SÁNCHEZ M. J., SANZ B. M., PASCUAL I. A., APELLANIZ G. A. Variación en la respuesta antigénica en vacunación Antihepatitis B en el C.N.P. 1999.g
45. MARTINEZ P. J., BELMONTE S. J., GASCUEÑA L. M., CABALLERO M. LL., SABROSO A. C., Y GARCIA P. M. Cobertura e inmunorespuesta a la vacunación frente al virus de la hepatitis B en adolescentes de la provincia de Guadalajara. Revista Española de Salud Pública. 1996.
46. RAMÍREZ A.V., GONZALEZ G.A., ALERM G.A., VEGA G. I., PENTON A.E., GONZALEZ G. M. Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna cubana heberbiovac hb en poblaciones de América, Europa, Africa y Asia. Rev. Cubana Invest, Biomed. 2000; 19(1):27-33.
47. WODD, R.C. et al. Risk factors for lack o detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota Health care workers. JAMA. 270: 2935-2939, 1993.
48. MORALES, J.M. JAQUETTI, J, VIÑA, C.. Revisión metaanalítica de la respuesta por sexo a la vacunación contra hepatitis B en personal hospitalario. Aten Primaria, 19:99-101, 1993.
49. JIL, W. SCHMITDT, M. DEINHARDT, F. Vaccination against hepatitis B: Comparision of three different vaccination schedules. J.Infect Disease., 160 (5):776-9, 1989
50. ALERM, A, GONZALES, A. RAMÍREZ, V. MARTINEZ, M, SOSA, S. DECOURT, A. Respuesta pos-vacunal y persistencia de anticuerpos contra el

- virus de la hepatitis B en niños asmáticos y no asmáticos vacunados con Heberbiovac HB. Rev. Cubana Invest. Biomedic; 19(1):72-81, 2002
51. PEAD, P. J. SAEED, A.A.A HEWITT, W.T. et al. Low immune responses to hepatitis B vaccination among healthy subjects. Lancet 1:1152, 1985.
 52. VANDERVELDE, E.M. MORTIMER, P.P. New hepatitis vaccines BMJ. 290: 787, 1985.
 53. WORLD ORGANIZATION. Towards the elimination of hepatitis B: A guide to the implementation of national iimmunization programs in developing world. Final Report: October 7 –9, 1991
 54. KANE, M. Global programme for control of hepatitis B infection. Vaccine 13 (suppl): 547-549, 1995
 55. CABEZAS, C. GOTIZZO E. SECAMILLA, J. PHILIPPS, Y. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis viral A; B y delta en escolares sanos de Huanta (Perú). Rev Gastroenterol-Perú 14: 123-4, 1994.
 56. VILDOSAOLA, H. FARFAN, G. COLAN, E. DELGADO, G. MENDOZA, L. PEREDA, R. Prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en población general de costa sierra y selva del Perú. Rev Gastroenterol, 10: 96-100, 1990.
 57. OPS. La Salud de la Americas Washington D.C. (Publicación científica 559) Vol 2: 460-2, 1998.
 58. MARGOLIS, H. ALTER, M. HADLER, S. Hepatitis B: evolving epidemiology and implication for control. Sem. Liver Dis 11: 84-7, 1991
 59. DAVID, N. FISHMAN ET AL. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: A meta-analysis Clin Infect Dis 35 (11):1368-1375, 2002
 60. MINSA. Normas de control de enfermedades prevenibles por vacunación. 65-76, 1999.
 61. CHARLES, A. Y COL. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. Ed. Masson Cuarta Edición , 2000.

62. ROJAS, M.. Inmunología Ed. Corporación para investigaciones Biológicas. Medellín, 1999.
63. GOUD S. N, KAPLAN A. M Inhibition of natural killer-cell activity in mice treated with tobacco specific carcinogen NNK. J Toxicol Environ Health 1999; 56: 131-144.



FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1. APELLIDOS Y NOMBRE **Numero:**.....

Edad..... **Sexo:**.....

Nº de HC.....

2. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

a) Enfermedades cardíacas: (Si) (No)

b) Renales: (Si) (No)

c) Pulmonares: (Si) (No)

d) Hepáticas: (Si) (No)

e) Otros: Especificar.....

3 HABITOS: TABACO;

No consume tabaco

Fumador moderado= 1 – 20 cigarrillos por día

Fumador importante= > de 20 cigarrillos por día

4 NIVELES DE TRANSAMINASAS: TGP

Nivel normal= < 35 UI/L

Nivel aumentado= > 35 UI/L

5 TIPO DE VACUNA:

a) Derivada del plasma (Si) (No) b) Recombinante (Si) (No) c) Otras

6. ESQUEMA DE VACUNACIÓN:

1ª dosis (Fecha:) 2ª dosis (Fecha:) 3ª dosis (Fecha:)

7. DOSIS:

() 1 ml () 2 ml () 1 ml () 2 ml () 1 ml () 2 ml

8.SITIO DE APLICACIÓN:

a) Músculo deltoides (Si) (No) b) Región glútea (Si) (No)

c) Intradérmica (Si) (No)

9.NIVEL DE RESPUESTA:

< 10 mUI/ml

10 – 100 mUI/ml

100 - 1000 mUI/ml

> 1000 mUI/ml

10.REACCIONES ADVERSAS:

a) Fiebre: (Si) (No) b) Dolor: (Si) (No) c) Cefalea nausea d) Ninguna





**MATRIZ DE TABULACION DE DATOS DE GRADO DE INMUNIDAD HUMORAL Y FACTORES ASOCIADOS A LA
RESPUESTA A LA VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN EL PERSONAL DE SALUD DEL HOSPITAL
NACIONAL CASE-ESSALUD, AREQUIPA SETIEMBRE 1995- MARZO 2002**

N	RPTA	NIVELES	TABACO	EDAD	SEXO	TGP	TGP (UI/L)	OCUPACION	TRABAJO	TIPO VACUNA	FIEBRE	DOLOR
1	1	3	2	42	2	1	15	3	4	2	2	2
2	1	3	2	43	2	1	24	5	4	2	2	2
3	1	3	1	40	2	1	16	5	8	2	2	2
4	1	2	2	45	1	1	15	1	7	2	2	2
5	1	2	2	51	1	1	19	1	8	2	2	2
6	1	3	2	42	1	1	24	1	7	2	2	2
7	1	2	2	55	1	1	25	1	8	2	2	2
8	1	3	2	50	1	1	24	1	15	2	2	2
9	1	2	2	57	2	1	15	1	12	2	2	2
10	1	3	1	41	2	1	16	4	9	2	2	2
11	1	3	2	34	1	1	27	4	9	2	2	2
12	1	3	2	38	2	1	28	4	9	2	2	2
13	1	2	2	38	2	1	21	4	9	2	2	2
14	1	2	2	42	1	1	21	4	9	2	2	2
15	1	3	2	38	1	1	15	4	9	2	2	2
16	1	3	2	30	2	2	54	3	9	2	2	2
17	1	3	2	43	2	1	16	3	9	2	2	2
18	1	3	2	49	2	1	19	3	9	2	2	2
19	1	2	2	52	2	1	12	3	9	2	2	2
20	1	3	1	52	2	1	14	3	9	2	2	2
21	1	3	1	46	2	1	15	3	9	2	2	2
22	1	3	2	51	2	1	17	3	9	2	2	2
23	1	2	2	26	1	1	24	7	4	2	2	2
24	1	3	2	30	1	1	15	2	11	2	2	2
25	2	1	1	57	1	2	84	3	11	2	2	2

26	1	3	2	41	2	1	23	5	8	2	2	2
27	1	3	2	31	1	1	15	7	4	2	2	2
28	1	2	2	43	2	1	24	1	4	2	2	2
29	1	3	2	33	2	1	15	1	4	2	2	2
30	1	3	2	47	2	1	14	10	4	2	2	2
31	1	3	1	41	2	1	12	7	4	2	2	2
32	1	2	1	50	2	1	14	7	4	2	2	2
33	2	1	1	30	1	1	15	7	4	2	2	2
34	2	1	1	53	1	1	16	4	3	2	2	2
35	1	2	2	69	1	1	12	1	3	2	2	2
36	1	3	2	50	2	1	14	4	3	2	2	2
37	1	2	2	28	2	1	25	1	3	2	2	2
38	1	3	2	55	1	1	16	1	5	2	2	2
39	1	2	2	50	2	1	21	3	7	2	2	2
40	2	1	1	52	1	2	78	1	11	2	2	2
41	1	3	2	36	1	1	15	1	7	2	2	2
42	1	2	2	42	1	1	11	4	9	2	2	2
43	1	3	2	42	2	1	9	4	9	2	2	2
44	1	2	2	46	2	1	8	4	9	2	2	2
45	1	3	2	38	2	1	14	4	9	2	2	2
46	2	1	1	50	1	2	85	3	11	2	2	1
47	1	2	2	56	1	1	12	4	12	2	2	1
48	1	3	1	36	1	1	14	1	7	2	2	2
49	1	3	2	47	2	1	16	3	2	2	2	1
50	1	2	2	42	1	1	25	4	15	2	2	1
51	2	1	2	49	1	2	78	3	2	2	2	1
52	1	2	2	54	2	1	21	4	10	2	2	2
53	1	3	2	50	2	1	21	7	4	2	2	2
54	1	3	2	48	2	1	21	4	4	2	2	2
55	1	3	1	53	1	1	23	8	4	2	2	2
56	1	3	2	44	2	1	21	9	4	2	2	2
57	1	2	1	51	1	1	25	7	4	2	2	2

58	1	3	1	55	1	1	23	9	4	2	2	2
59	1	2	2	39	1	1	21	9	4	2	2	1
60	1	2	2	35	1	1	24	9	4	2	2	1
61	1	3	2	40	1	1	26	1	6	2	2	2
62	1	3	1	49	1	1	21	1	6	2	2	2
63	1	3	2	42	1	2	56	1	6	2	2	2
64	1	3	2	59	1	1	25	1	6	2	2	2
65	1	3	2	31	1	1	12	1	2	2	2	2
66	1	3	2	45	1	1	15	1	8	2	2	2
67	2	1	1	48	1	2	56	3	7	2	2	2
68	1	3	2	40	2	1	14	3	7	2	2	2
69	1	3	2	37	2	1	12	3	7	2	2	2
70	1	3	2	42	1	1	14	1	7	2	2	2
71	1	3	2	28	2	1	15	3	1	2	2	2
72	1	3	2	34	2	1	12	4	1	2	2	2
73	1	3	2	43	2	1	14	4	1	2	2	2
74	1	3	2	41	1	1	12	1	2	2	2	2
75	1	3	1	31	2	1	14	3	1	2	2	2
76	1	3	2	41	1	1	14	1	2	2	2	2
77	1	3	1	40	1	1	21	3	1	2	2	2
78	1	3	2	34	1	1	8	4	1	2	2	2
79	1	3	1	34	2	1	9	4	4	2	2	2
80	1	2	2	43	1	1	17	1	7	2	2	2
81	1	3	1	37	2	1	18	3	1	2	2	2
82	1	3	2	37	2	1	9	3	1	2	2	2
83	1	3	2	52	1	1	8	1	8	2	2	2
84	1	3	2	31	2	1	9	3	1	2	2	2
85	1	3	2	35	2	1	8	3	1	2	2	2
86	1	3	2	39	1	1	9	1	7	2	2	2
87	1	3	2	38	2	1	14	3	1	2	2	2
88	1	3	2	34	1	1	11	1	4	2	2	2
89	1	3	2	46	2	1	12	4	1	2	2	2

90	1	2	2	40	1	1	15	6	6	2	2	2
91	1	3	2	33	2	1	14	3	1	2	2	2
92	1	3	2	32	2	1	15	3	1	2	2	2
93	1	3	2	32	2	1	12	3	1	2	2	2
94	1	3	2	35	2	1	14	3	1	2	2	2
95	1	2	2	44	1	1	21	1	8	2	2	2
96	1	3	2	38	2	1	15	3	1	2	2	2
97	1	3	2	33	2	1	14	4	1	2	2	2
98	1	3	2	52	2	1	12	3	1	2	2	2
99	1	3	2	39	2	1	12	4	1	2	2	2
100	1	3	2	42	2	1	14	3	1	2	2	2
101	1	3	1	37	2	1	15	3	1	2	2	2
102	1	3	2	39	2	1	12	3	1	2	2	2
103	1	3	2	40	2	1	14	3	1	2	2	2
104	1	3	2	38	2	1	12	3	.	2	2	2
105	1	3	2	37	2	1	14	3	1	2	2	2
106	1	3	1	38	1	1	15	1	7	2	2	2
107	1	3	1	43	1	1	12	1	7	2	2	2
108	1	3	2	35	2	1	14	3	1	2	2	2
109	1	3	2	34	2	1	15	3	1	2	2	2
110	1	3	2	36	2	1	14	3	1	2	2	2
111	1	3	2	30	2	1	15	4	1	2	2	2
112	1	3	2	32	2	1	12	3	1	2	2	2
113	1	3	2	39	2	1	14	3	1	2	2	2
114	1	3	1	29	2	1	15	3	1	2	2	2
115	1	3	2	40	2	1	12	3	1	2	2	2
116	1	3	1	31	2	1	14	3	1	2	2	2
117	1	3	1	28	2	1	15	4	1	2	2	2
118	1	3	2	35	2	1	12	3	1	2	2	2
119	1	3	2	47	1	1	14	1	1	2	2	2
120	1	3	2	49	1	1	14	1	7	2	2	2
121	1	3	2	37	2	1	12	4	1	2	2	2

122	1	2	2	33	2	1	15	3	1	2	2	2
123	1	3	2	35	2	1	12	3	1	2	2	2
124	1	3	1	41	1	1	14	2	9	2	2	2
125	1	2	1	30	1	1	15	2	9	2	2	2
126	1	3	1	27	1	1	12	4	1	2	2	2
127	1	3	2	32	2	1	14	4	1	2	2	2
128	1	2	2	30	2	1	15	4	1	2	2	2
129	1	3	2	43	1	1	14	1	7	2	2	2
130	1	2	2	52	1	1	25	1	6	2	2	2
131	1	3	1	50	2	1	14	3	2	2	2	2
132	1	2	2	30	2	1	11	2	7	2	2	2
133	1	3	1	42	2	1	14	5	8	2	2	2
134	1	3	2	28	1	1	12	2	7	2	2	2
135	1	2	2	43	1	1	14	2	13	2	2	2
136	1	2	2	26	1	1	25	2	2	2	2	2
137	1	3	2	30	1	1	14	2	8	2	2	2
138	1	3	2	41	2	1	12	2	1	2	2	2
139	1	3	2	48	2	1	14	4	2	2	2	2
140	1	2	2	32	1	1	15	2	1	2	2	2
141	1	2	2	50	2	1	14	3	2	2	2	2
142	1	3	2	50	2	1	12	3	7	2	2	2
143	1	3	2	36	1	1	15	1	7	2	2	2
144	1	3	2	47	1	1	16	4	2	2	2	2
145	1	3	2	45	2	1	14	3	1	2	2	2
146	1	3	2	45	2	1	21	5	8	2	2	2
147	1	3	2	41	2	1	15	4	9	2	2	2
148	1	3	2	46	2	1	24	3	1	2	2	2
149	1	3	1	41	2	1	15	5	8	2	2	2
150	1	2	2	36	1	1	19	1	9	2	2	2
151	1	3	2	36	1	1	9	1	9	2	2	2
152	1	3	2	43	2	1	8	3	9	2	2	2
153	1	3	2	43	2	1	9	3	9	2	2	2

154	1	2	1	54	2	1	8	3	1	2	2	2
155	1	2	2	27	2	1	9	3	9	2	2	2
156	1	3	1	40	2	1	9	1	1	2	2	2
157	1	3	2	35	2	1	8	3	9	2	2	2
158	1	2	2	42	2	1	25	3	11	2	2	2
159	1	3	2	43	2	1	14	4	15	2	2	2
160	2	1	1	40	2	2	71	3	9	2	2	2
161	1	2	2	42	2	1	14	3	8	2	2	2
162	2	1	2	40	2	2	54	3	9	2	2	2
163	1	3	2	50	2	1	12	7	3	2	2	2
164	1	3	1	35	2	1	11	5	8	2	2	1
165	1	3	2	42	1	1	14	1	7	2	2	2

RESPUESTA:

1) SI 2) NO

NIVELES:

1) SEROCONVERSION 2) SEROPROTECCION 3) HIPERRESPUESTA

TABACO

1) SI 2) NO

EDAD

AÑOS

SEXO

1) MASCULINO 2) FEMENINO

TGP

1) NORMAL 2) ELEVADO

TGP

UI/L

OCUPACION

1) MEDICO 2) RESIDENTE 3) ENFERMERA 4) TECNICA ENFERMERIA 5) OBSTETRIZ 6) ODONTOLOGO 7) TECNICO DE LABORATORIO 8) LIMPIEZA 9) BIOLOGO 10) QUIMICO

TRABAJO

1) CENTRO QUIRURGICO 2) MEDICINA 3) PATOLOGIA 4) LABORATORIO 5) HEMODIALISIS 6) ODONTOLOGIA 7) CIRUGIA 8) GINECOLOGIA 9) EMERGENCIA 10) ESTERILIZACION 11) UCI 12) PEDIATRIA 13) RX 14) LIMPIEZA 15) UORLOGIA

TIPO VACUNA

2) RECOMBINANTE

FIEBRE

1) SI 2) NO

DOLOR

1) SI 2) NO

ANEXO 3

CACULOS ESTADISTICOS

CALCULOS ESTADISTICOS

SEXO	SEROPROTECCION				TOTAL	
	SI		NO			
	N	%	N	%	N	%
MASCULINO	59	89.4	7	10.6	66	100
FEMENINO	97	98	2	2	99	100

1) JI CUADRADO:

$$X^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

$$X^2 = 5.66$$

$$X^2 \text{ CALCULADO} > X^2 \text{ TABULADO } p < 0.05 \text{ } p < 0.01$$

$$X^2 \text{ CALCULADO} > X^2 \text{ TABULADO } p > 0.05$$

7. ODDS RATIO

El O.R. se calcula

$$O.R = \frac{(59 \times 2)}{(97 \times 7)}$$

$$= 0.486$$