



Universidad de Granada
Facultad de Medicina
Departamento de Microbiología

***ESTUDIO DE LA PROTECCIÓN FRENTE AL VIRUS DE
LA HEPATITIS B EN LOS ESTUDIANTES DE LA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD
DE GRANADA***

LAURA L. ROJAS GARCÍA
Granada 2015

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autora: Laura Lucía Rojas García
ISBN: 978-84-9125-247-4
URI<http://hdl.handle.net/10481/40943>

A mi madre

El desarrollo de esta tesis doctoral ha sido un objetivo por cumplir tanto a nivel personal como profesional desde que comencé mi trayectoria en la Microbiología. Al mirar hacia atrás durante todos estos años es preciso mi agradecimiento a quienes han participado en cada una de las etapas de esta aventura. Sin estas personas no habría sido posible cumplir esta meta.

Especialmente quisiera mostrar mi gratitud y más sincero cariño a la Dra. Carmen Bernal Zamora, por tener siempre la puerta abierta, por su apoyo, su comprensión y capacidad para solucionar las dificultades que han surgido en el desarrollo del trabajo. Para mí no solo ha sido la mejor Directora de Tesis que he podido tener, sino también un modelo a seguir de constancia y saber hacer.

Quisiera agradecer a la Dra. M^a Teresa Arias Moliz la gran confianza que ha depositado en mí como Directora de esta Tesis a lo largo de todas las tareas que, bajo su dirección he realizado, contando siempre con su inestimable consejo.

Al Decano de la Facultad de Odontología, Dr. Alberto Rodríguez Archilla, por interesarse y autorizar en todo momento el desarrollo de la tesis.

A Dña. Francisca Castillo Pérez, por su esfuerzo en la recogida de muestras. Su ordenado y esmerado trabajo en el registro de datos ha sido de gran ayuda en el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Francisco Liébana Cabanillas, por su participación en el tratamiento estadístico de los resultados y su disponibilidad en todo momento.

A los Jefes de Servicio de Microbiología del Hospital San Cecilio que se han sucedido desde el año de comienzo de esta tesis doctoral, gracias por haberme facilitado la realización de la misma.

A los facultativos del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio por las horas que he pasado en su compañía, aprendiendo de cada uno de ellos en un ambiente agradable de trabajo. Gracias por vuestra generosidad.

A los alumnos participantes de la Facultad de Odontología, porque sin ellos hubiera sido imposible el desarrollo de este trabajo.

A mis compañeros de profesión y también amigos, con los que tuve el placer de realizar mi residencia, Emir, Violeta, María, Ignacio, Trini, Santi, y especialmente a Vicente por su paciencia y disponibilidad. Con ellos he compartido gran parte de mi trabajo, les agradezco toda la ayuda que me han prestado.

A mis amigos, Antonio, Jaime, José y Ana. Os agradezco los buenos momentos que paso en vuestra compañía, tengo la seguridad de que podré contar siempre con vosotros y viceversa.

A mi padre y a mis hermanos, por apoyarme en la decisión de estudiar medicina y poner los medios para ello. Me enseñaron a luchar por lo que quería y a finalizar lo que se empieza.

A mi familia política que ha compartido conmigo todos estos años, por haber confiado en mí, echar una mano en situaciones complicadas y ver siempre todo desde el lado positivo.

A mi esposo, Juan Francisco y a mis hijos, Sofía y Guillermo, por todo el tiempo que os he robado. Sois el motor de mi vida y mi sonrisa constante aun en los momentos más difíciles. Sin vosotros como mi principal motivación, nunca habría terminado esta tesis.

D^a MARIA DEL CARMEN BERNAL ZAMORA, PROFESOR
TITULAR DE MICROBIOLOGIA DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal D^a Laura Lucía Rojas García sobre el tema "Estudio de la protección frente al Virus de la Hepatitis B en los estudiantes de la Facultad de Odontología de Granada" ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica y científica de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Granada, a 22 de Julio de 2015



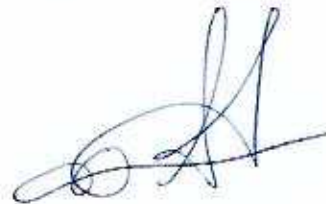
Fdo. Dña Maria del Carmen Bernal Zamora

D. M^a TERESA ARIAS MOLIZ, PROFESOR ASOCIADO DE
MICROBIOLOGIA DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE
LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal D^a Laura Lucía Rojas García sobre el tema "Estudio de la protección frente al Virus de la Hepatitis B en los estudiantes de la Facultad de Odontología de Granada" ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica y científica de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Granada, a 22 de Julio de 2015



Fdo. D. M^a Teresa Arias Moliz



ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1. DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B	3
1.2. ESTRUCTURA DEL VIRUS	5
1.2.1. Características microbiológicas	6
1.2.2. Genotipos virales	10
1.2.3. Mutaciones en el VHB	11
A) Mutante de escape a la vacuna	11
B) Mutante PreCore defectiva	12
1.2.4. Patogenia	13
1.3. ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA	14
1.3.1. Transmisión e inicio de la infección	14
1.3.2. Cuadros clínicos	16
A) Primoinfección aguda autolimitada	16
B) Persistencia e infección crónica	17
1.4. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	19
1.4.1. Estudio de los marcadores de infección	19
1.4.2. Estudio de los marcadores de replicación vírica	20
1.4.3. Evolución de los marcadores según los cuadros clínicos	21
A) Hepatitis aguda	21
B) Hepatitis crónica	22
C) Portador asintomático	24
1.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	24
1.6. EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN	26
1.6.1. Distribución mundial de la infección por el VHB	26
1.6.2. Infección por el VHB en España	28
1.6.3. Medidas de prevención	30
A) Inmunoglobulina específica para el VHB (HBIG)	30
B) Vacuna frente al VHB	31
B.1) Vacunas autorizadas, composición y pauta de administración	32
C) Inmunogenicidad, eficacia y efectividad	34
D) Calendario de vacunación de España	36
E) Mutantes del virus de la hepatitis B que escapan a la vacuna	39
F) Efectos adversos derivados de la inmunización	40
G) Precauciones y contraindicaciones	41
1.7. RIESGO OCUPACIONAL EN TRABAJADORES SANITARIOS	41
1.7.1. La hepatitis B como enfermedad profesional	41
1.7.2. Importancia de la vacunación frente al VHB en personal sanitario	44
1.7.3. Situación especial del trabajador sanitario: dosis booster y seguimiento serológico	46
1.8. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON HEPATITIS B	48
1.8.1. Prevención de la infección cruzada	49
1.8.2. Protocolos de actuación en España para Odontólogos ante accidentes biológicos.	50
1.8.3. El Servicio de Medicina Preventiva ante el VHB	53
A) Actuación ante exposición ocupacional al VHB	55
2.- OBJETIVOS	59
3.- PACIENTES Y MÉTODOS	63
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	65
3.2. POBLACIÓN ESTUDIADA	65
3.3. RECOGIDA DE DATOS	65
ANEXO I: Consentimiento Informado	67
ANEXO II: Encuesta	68

3.4. FASES DEL ESTUDIO	70
3.5. VARIABLES DEL ESTUDIO	72
3.6. MÉTODOS INMUNOLÓGICOS	74
3.6.1. Determinación de HBsAc	74
3.6.2. Fundamento de la quimioluminiscencia	75
A) Metodología para HBsAc	76
B) Interpretación de los resultados	77
3.6.3. Otras determinaciones inmunológicas	77
A) Detección de HBsAg y HBcAc IgG	77
B) Detección de anticuerpos frente a los virus de la rubeola, sarampión, parotiditis	77
3.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	78
3.7.1. Prueba Chi cuadrado	78
3.7.2. Análisis de correlación de Pearson	78
3.7.3. Prueba T-Student	79
3.7.4. Índice Kappa	79
4.- RESULTADOS	81
4.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE HBsAc BASAL Y VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS	83
4.2. DETERMINACIÓN BASAL DE ANTICUERPOS: HBsAc	92
4.3. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS	93
4.3.1. Edad	93
4.3.2. Género	93
4.3.3. Seguimiento del calendario vacunal	94
4.3.4. Hábito tabáquico	95
4.3.5. Toma habitual de fármacos	95
4.3.6. Índice de masa corporal	96
4.3.7. Consumo de alcohol	97
4.3.8. Episodios recurrentes de herpes labial	97
4.4. RELACIÓN ENTRE EL NIVEL BASAL DE HBsAc Y LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS	98
4.4.1. Edad	98
4.4.2. Género	99
4.4.3. Seguimiento del calendario vacunal	100
4.4.4. Hábito tabáquico	101
4.4.5. Toma habitual de fármacos	102
4.4.6. Índice de masa corporal	102
4.4.7. Consumo de alcohol	103
4.4.8. Episodios recurrentes de herpes labial	104
4.5. PROTOCOLO DE INMUNIZACIÓN	105
4.5.1. Grupo 1: Alumnos no protegidos	105
4.5.2. Grupo 2: Alumnos con protección pobre	106
4.5.3. Grupo 3: Alumnos con protección buena	107
4.5.4. Comparación entre HBsAc inicial y final	108
4.6. RELACIÓN ENTRE EL NIVEL FINAL DE HBsAc Y LAS VARIABLES DE LA ENCUESTA	110
4.6.1. Edad	110
4.6.2. Género	111
4.6.3. Seguimiento del calendario vacunal	112
4.6.4. Hábito tabáquico	113
4.6.5. Toma habitual de fármacos	113
4.6.6. Índice de masa corporal	114
4.6.7. Consumo de alcohol	115
4.6.8. Episodios recurrentes de herpes labial	116
4.7. RESUMEN DE RESULTADOS	116
4.8. INFLUENCIA DE LOS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS EN LA RESPUESTA	

INMUNOLÓGICA	119
4.9. EFECTO BOOSTER	122
4.10. VARIACIÓN ENTRE SITUACIÓN INICIAL Y FINAL	123
5.- DISCUSIÓN	125
5.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y HBsAc BASAL	129
5.2. RELACIÓN ENTRE EL NIVEL BASAL DE HBsAc Y LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS	132
5.3. PROTOCOLO DE INMUNIZACIÓN	134
5.4. RELACIÓN ENTRE EL NIVEL FINAL DE HBsAc Y LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS	137
5.5. INFLUENCIA DE LOS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS EN LA RESPUESTA	
INMUNOLÓGICA	139
5.6. EFECTO BOOSTER	140
5.7. VARIACIÓN ENTRE LA SITUACIÓN INICIAL Y FINAL	142
6.- CONCLUSIONES	145
7.- BIBLIOGRAFÍA	149



INTRODUCCIÓN

1.1. DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La enfermedad hepática es una enfermedad que ha asolado a la humanidad desde el principio de los tiempos. La ictericia que produce en la piel ha permitido que la enfermedad se haya detectado con facilidad a lo largo de la historia. Las primeras descripciones de la hepatitis viral como entidad clínica son atribuidas a Hipócrates (460-337 A.C.) quien se refirió a la enfermedad como ictericia catarral o ictericia epidémica¹.

En 1940 un médico británico llamado F. O. MacCallum¹ observó que una considerable proporción de soldados a los que se administró la vacuna contra la fiebre amarilla desarrollaron hepatitis pocos meses después. Fue debido a que la vacuna contra la fiebre amarilla había sido estabilizada con suero humano contaminado con el virus de la hepatitis B. Este médico también se había informado de algunos casos de hepatitis tras el uso de jeringas y agujas sin esterilizar en el tratamiento de la diabetes o de enfermedades venéreas. De este modo se comenzó a sospechar que la hepatitis podría ser causada por un virus que se transportaba en la sangre humana.

A mediados de la década de 1960, Baruch Blumberg¹, (Figura 1) un investigador médico especializado en medicina interna y bioquímica del National Health Institute (NHI), colaboró con el bioquímico Anthony Allison en un proyecto para detectar nuevas proteínas sanguíneas. Éstos pensaron que los pacientes que recibían transfusiones de sangre podían adquirir proteínas sanguíneas extrañas que desencadenaban una reacción inmunitaria específica frente a los antígenos. Paralelamente, el hematólogo Harvey Alter, se interesó por las reacciones que algunos pacientes sufrían tras recibir transfusiones de sangre, tales como fiebre, escalofríos o sarpullidos. Pensó que podrían desarrollar reacciones inmunológicas a proteínas extrañas presentes en la sangre de los donantes.



Baruch Samuel Blumberg

(Nueva York, 28 de julio de 1925 – California, 5 de abril de 2011) Premio Nobel en Medicina en 1976 por sus hallazgos sobre "el origen y diseminación de las enfermedades infecciosas". Identificó el virus de la Hepatitis B, y posteriormente desarrolló su vacuna.

Figura 1.- Baruch Samuel Blumberg

El interés común de Blumberg y Alter hizo que comenzaran a colaborar. De este modo analizaron las reacciones del suero de pacientes que habían recibido varias transfusiones (por ejemplo, pacientes hemofílicos y con leucemia) con los distintos sueros que había reunido Blumberg procedentes de personas con diversos orígenes y países. En 1963, los investigadores descubrieron que el suero de un paciente hemofílico de Nueva York reaccionaba con el suero de un aborigen australiano. Los investigadores descubrieron una misteriosa proteína, el antígeno Australia que, tras diversas investigaciones, se relacionó con la hepatitis. La hipótesis se reafirmó con gran fuerza cuando la técnico de laboratorio de Blumberg comenzó a sentirse enferma. Como era consciente del vínculo entre el antígeno Australia y la hepatitis, realizó pruebas para detectar la presencia del antígeno en su propio suero, con resultado positivo. Posteriormente desarrolló hepatitis y se convirtió en la primera persona cuya hepatitis viral se diagnosticó mediante la prueba del antígeno Australia.

A finales de 1970, las pruebas obtenidas por diferentes investigadores llevaron a todos a la misma conclusión: el antígeno Australia formaba parte del virus que causa la hepatitis B. Dane y sus colegas del hospital Middlesex de Londres con un microscopio electrónico, y Anderson y sus colegas en Nueva York, descubrieron lo que parecían partículas víricas en el suero de personas que habían dado positivo para el antígeno Australia, lo que contribuyó a fortalecer aún más el vínculo entre el antígeno Australia y la hepatitis. La nomenclatura del antígeno Australia se cambió por HAA, siglas en inglés de antígeno asociado a la hepatitis; actualmente se denomina oficialmente HBsAg, siglas del antígeno de superficie de la hepatitis B. En 1969, Blumberg e Irving

Millman, que trabajaban en el centro Fox Chase Cancer Center (FCCC) intrigados por la idea de que el HBsAg provoca una respuesta inmunológica que protege a las personas frente a la hepatitis B, propusieron la creación de una vacuna hecha con partículas de HBsAg obtenidas de la sangre de portadores de la hepatitis B. En 1971, Merck obtuvo una licencia del FCCC y, tras muchos años de investigación y pruebas, desarrollaron una vacuna de subunidades de hepatitis B hechas a partir de HBsAg purificados de la sangre. En 1980 se demostró que la vacuna proporcionaba una protección superior al 90% frente al virus de la hepatitis B y no tenía efectos secundarios adversos.

En 1981 la vacuna derivada del suero estuvo disponible para uso general. La producción de grandes cantidades de esta vacuna se vio obstaculizada por la necesidad de sangre de portadores del virus de la hepatitis B, que no estuviera contaminada con otros virus. Para ello, William Rutter y sus colegas de la Universidad de California-San Francisco desarrollaron una vacuna para la hepatitis B con partículas de HBsAg generadas mediante tecnología recombinante. Este nuevo proceso garantizaría la ausencia de contaminación de otras fuentes y permitiría la producción de grandes cantidades de la vacuna. Esta vacuna recombinante fue la primera de su tipo para su uso en humanos, y su uso generalizado fue autorizado por la Food and Drug Administration de EE.UU. en 1986, tras nueve años de investigación¹.

1.2. ESTRUCTURA DEL VIRUS

El virus de la hepatitis B (VHB) es el agente etiológico de la hepatitis B, también conocida como hepatitis de período de incubación largo y transmisión preferentemente parenteral, y es el único miembro conocido de la familia *Hepadnaviridae* (Género *Orthohepadnavirus B*) capaz de infectar a los seres humanos². Presenta una gran difusión mundial, existiendo más de 320 millones de personas infectadas, con una mortalidad de cerca de 2 millones al año. Aproximadamente, existen en el mundo 350 millones de portadores del virus. En conjunto, la infección es responsable de 1,5 millones de muertes anuales por cirrosis y carcinoma hepatocelular³.

1.2.1. Características microbiológicas

El virus tiene una forma esférica⁴, se trata de viriones envueltos en un diámetro de 42-45 nm. En el suero de personas infectadas pueden encontrarse además, otras dos formaciones, unas redondeadas, de 20 nm, y otras alargadas, de aproximadamente 200 nm, que corresponden a partículas vacías de material de envoltura (Figura 2).

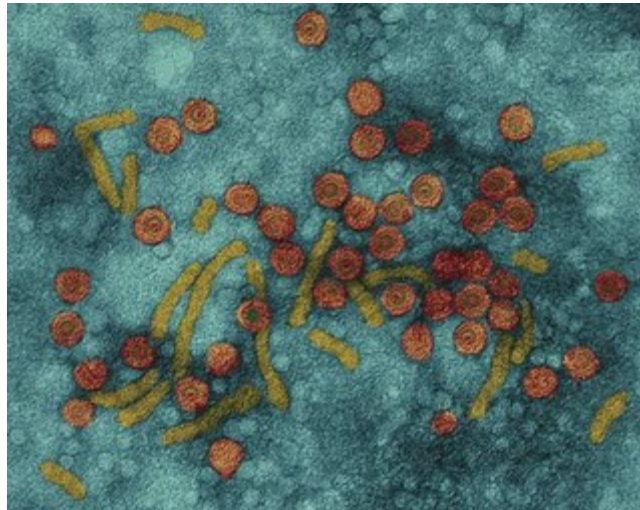
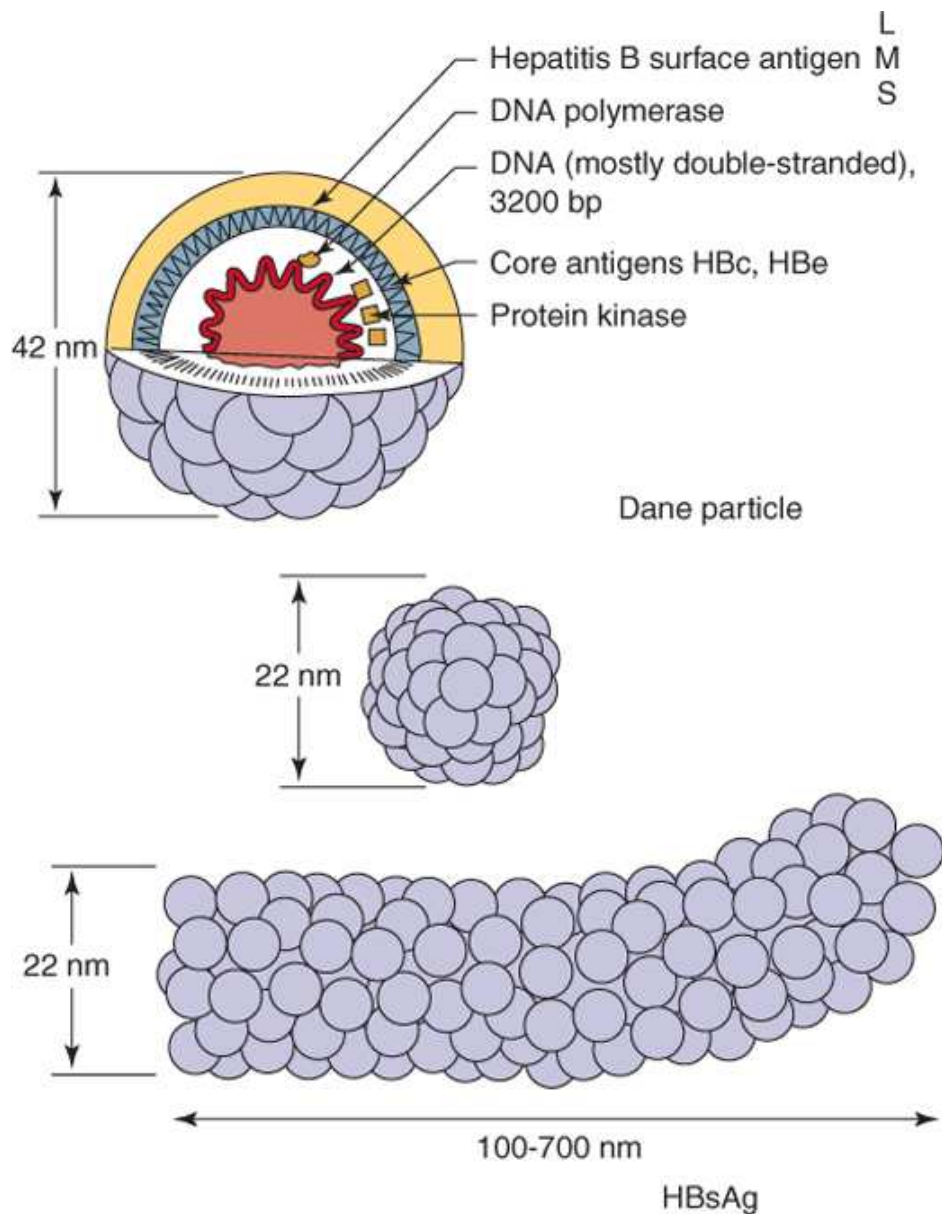


Figura 2.-Virus de la hepatitis B.

La cápside, icosaédrica, contiene 180 unidades proteicas (proteínas del core o HBcAg), y la envoltura, una glucoproteína mayoritaria (proteína de superficie o HBsAg), y otras dos minoritarias (la proteína mediana: proteína M, gp36 o antígeno pre-S2; y la proteína grande: proteína L, gp42 o antígeno pre-S1). Por último, la célula infectada produce también otra proteína vírica que se excreta al torrente circulatorio en forma no agregada. Se trata del antígeno e del VHB (HBeAg). En el interior de la cápside se encuentra el genoma del virus y una DNA-polimerasa codificada por él que presenta múltiples actividades enzimáticas, incluyendo la de transcriptasa inversa (figura 3).



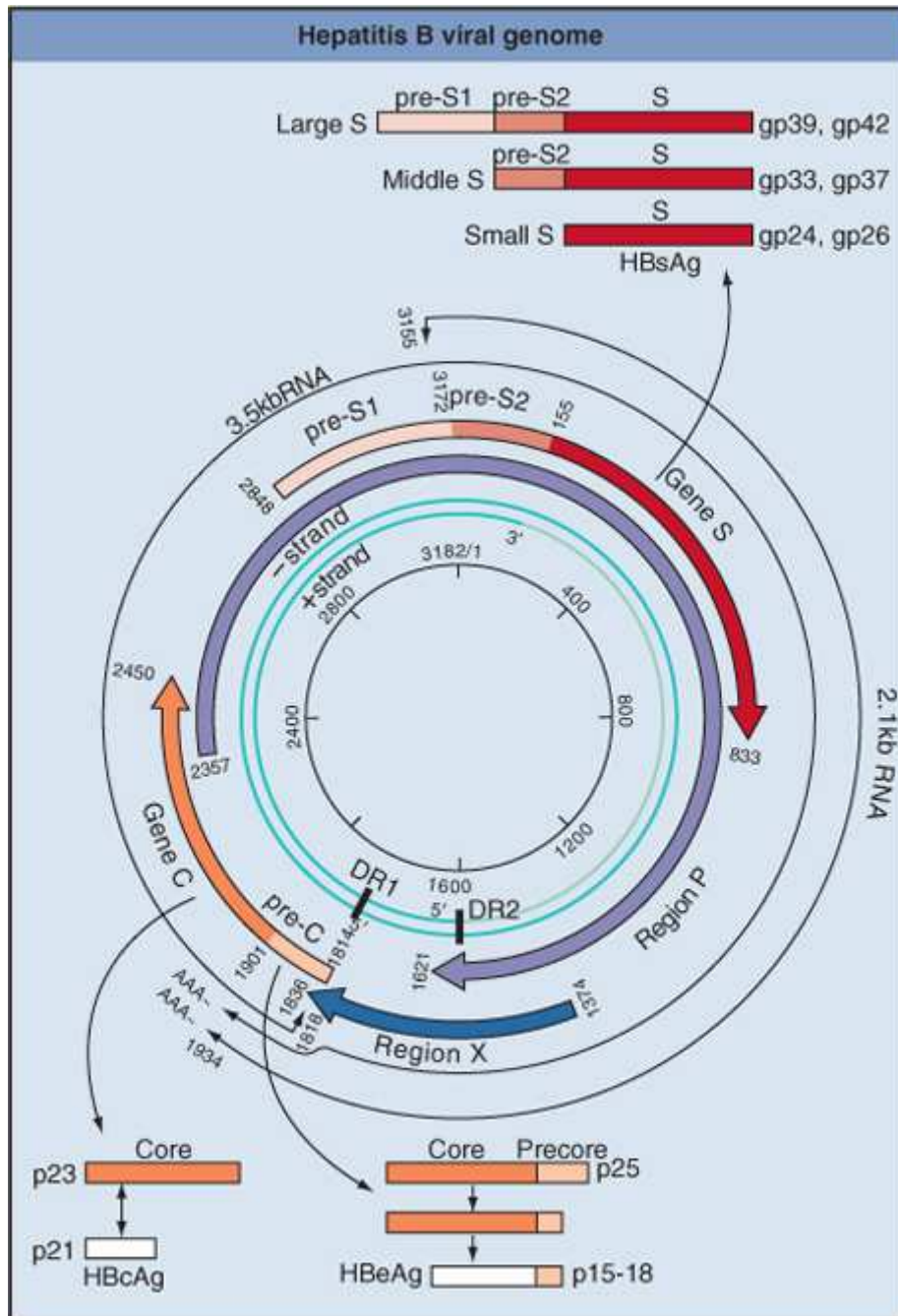
Murray et al: Medical Microbiology, 6th Edition.
Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Figura 3.-Representación del VHB.

El genoma es DNA circular, parcialmente bicatenario, de 3,2 kb, cuya cadena positiva se halla incompleta en su extremo 5'. Presenta una cadena completa (L) y otra cadena corta (S). En ellas se han identificado dos elementos potenciadores: ENH-1 y ENH-2. ENH-1 tiene una clara especificidad tisular actuando en los hepatocitos, así como sensibilidad al ácido retinoico, lo que implicaría a dicho ácido en la regulación del gen. ENH-2 estimula la actividad de transcripción de los promotores del gen de superficie.

Este genoma contiene siete señales de iniciación de transcripción que definen genes solapantes. Presenta cuatro regiones de lectura abierta (ORF), con capacidad codificadora, que se solapan entre ellas. Cada uno de los ORF da lugar a cuatro regiones codificantes⁵ (Figura 4).

-Región S que codifica tres tipos de proteínas de superficie: una proteína de 222 aminoácidos, HBsAg, proteína de superficie o mayor, denominada así por ser la que se encuentra en mayor concentración en el suero; Pre S2, de 55 aminoácidos cuya expresión, junto con el HBsAg, da lugar a una proteína mediana (HBsAg + Pre S2Ag); y Pre S1, cuya expresión junto con las dos anteriores da lugar a una proteína larga (HBsAg + Pre S2Ag + Pre S1Ag). Esta proteína larga parece ser la responsable de la interacción de la superficie del virus con la membrana de la célula del hepatocito, por lo que podría jugar un importante papel en la patogenia del proceso, no se conoce con exactitud cuál es dicho receptor de membrana.



Murray et al: Medical Microbiology, 6th Edition.
 Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Figura 4.-Genoma del VHB.

- Región PreC/C. Codifica las proteínas del core. Si el proceso de traslación comienza en el nucleótido 1901, se sintetiza la proteína HBcAg que se expresa como p22, y se encuentra unida al retículo endoplasmático de la célula hepática por lo que no se encuentra nunca libre en el suero. Por el contrario, si la traslación comienza en la región Pre C en el nucleótido 1814, se sintetiza primero una proteína precursora

que, tras sufrir la acción de enzimas proteolíticos, se transforma en una proteína nueva, el HBeAg que sí puede pasar a la sangre. Existen determinadas cepas, denominadas Pre C defectivas, en las que la aparición de mutaciones puntuales en diferentes lugares de dicha región, impiden la síntesis de HBeAg. Estas cepas, que se seleccionan por la presión del sistema inmune, no son reconocidas por el mismo, dando lugar a un posible fenómeno de persistencia.

- Región P. Codifica la DNA polimerasa, que presenta algunas homologías con la transcriptasa inversa de distintos retrovirus.

- Región X. Esta región codifica una proteína no estructural, denominada antígeno X del VHB (HBxAg), que es un potente transactivador de transcripción, capaz de potenciar también la expresión de los genes celulares. Durante un cierto tiempo, se relacionó con la aparición de hepatocarcinoma^{108,109}, aunque en el momento actual esta relación no es bien conocida.

La peculiar naturaleza y organización del genoma del VHB permite que el virus regule la síntesis de sus distintas proteínas en función de cómo sea su relación con el hospedador. Así, un portador crónico de VHB puede producir grandes cantidades de agregados de HBsAg en ausencia de producción de viriones infecciosos.

1.2.2. Genotipos virales

El virus de la hepatitis B (VHB) se ha clasificado en ocho genotipos principales bien conocidos (A-H) que presentan una distribución geográfica diferente⁶. Recientemente han sido identificados dos nuevos genotipos, I y J¹⁰⁷ (Figura 5). La clasificación está basada en diferencias superiores al 8% en la composición de los nucleótidos del DNA viral para el genotipo y 4%-8% de diferencias en nucleótidos para sub-genotipos, existiendo más de 30. Estos genotipos tienen una distribución geográfica y orígenes étnicos característicos: el genotipo A es más frecuente en Europa, Norteamérica y África Central; los genotipos B y C aparecen principalmente en el Sudeste Asiático y Japón; el genotipo D se encuentra sobre todo en el área mediterránea, Oriente Medio e India; el genotipo E es más frecuente en África; el genotipos F y H se ha aislado en nativos americanos de Centro-Sudamérica y en polinesios; el genotipo G ha sido detectado en Estados Unidos y Francia⁷, el genotipo I se ha informado recientemente en Vietnam y Laos y por último, el genotipo J, ha sido identificado en las islas Ryukyu de Japón. En España los genotipos más frecuentes son el D y el A¹⁰⁶. El significado

clínico de estos diversos genotipos no está del todo claro. Existen estudios que han correlacionado las diversas manifestaciones clínicas y la progresión de la enfermedad hepática con genotipos concretos (genotipo C –cirrosis en personas mayores de 50 años; genotipo B –desarrollo de hepatocarcinoma) son necesarios estudios con más pacientes para certificar estos datos. De la misma manera, se han descrito diferencias en la respuesta al tratamiento antiviral entre los distintos genotipos, especialmente respecto al tratamiento con interferón.

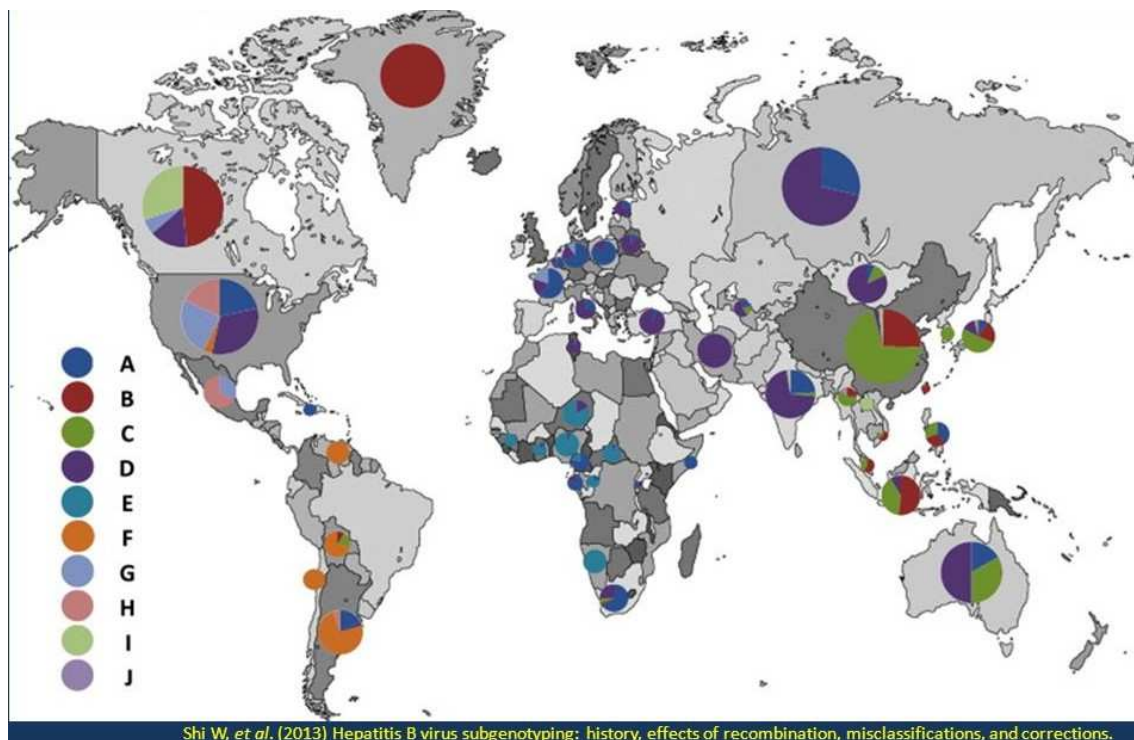


Figura 5.-Genotipos del VHB

1.2.3. Mutaciones en el VHB

A) Mutante de escape a la vacuna

Esta segunda categoría de cepas mutantes del VHB se caracteriza por la variación en un aminoácido en la posición 145 (Gly→Arg) en la región inmunodominante a del HBsAg⁸. Este cambio provoca una alteración crítica de la conformación de la proteína cuyo resultado es la pérdida de la actividad neutralizante de los anticuerpos HBsAc. Afortunadamente, estas cepas sólo se han detectado muy esporádicamente en un número reducido de pacientes previamente vacunados frente al VHB, que desarrollaron hepatitis a pesar de haber tenido una buena respuesta serológica a la

vacuna, y en pacientes transplantados por hepatitis B que habían recibido gammaglobulinas específicas frente al virus en el momento del trasplante y en el postoperatorio. Estos hallazgos sugieren que una excesiva “presión” inmunológica podría seleccionar a algunas cepas del VHB que se “escapan” del efecto protector de los HBsAc.

B) Mutante PreCore defectiva

Son variantes del VHB que no producen HBeAg. La mutación más frecuentemente detectada es la sustitución de una guanina (G) por una adenosina (A) en el nucleótido 1896 (G1896A), que produce un codón de terminación (*stop codon*) que finaliza la translación de la proteína precore. Esta variante del VHB suele coexistir en un mismo paciente junto a una cepa dominante que sí expresa el HBeAg. Durante la evolución de la enfermedad, cuando los pacientes realizan la seroconversión (desaparición de HBeAg, y aparición de HBeAc) las cepas mutantes precore escapan al control inmunológico, se hacen predominantes y proliferan, perpetuando el daño hepático. De hecho, algunos pacientes con hepatitis crónica por cepas mutantes tienen un curso clínico más agresivo, desarrollando cirrosis o hepatocarcinoma con más facilidad. Probablemente esta agresividad clínica no dependa propiamente de la mutación en la región precore, sino de otras mutaciones a otros niveles que, con frecuencia, se asocian a ella. El diagnóstico de las variantes precore puede ser difícil ya que la secuenciación del gen no es una técnica rutinaria del laboratorio. Se basa en la presencia de HBsAg (+), HBeAg (-), usualmente con HBeAc (+), junto con alteración persistente de las transaminasas (no atribuible a otras causas), niveles elevados de DNA viral (>30.000 copias/ml) y alteraciones en la biopsia hepática (inflamación-necrosis). Estos parámetros son normales o están mínimamente alterados en pacientes portadores inactivos del HBsAg (+) HBeAg (-), que presentan niveles bajos o indetectables de DNA viral y con los que debe hacerse el diagnóstico diferencial. La importancia en nuestro medio de esta mutación es en primer lugar que es responsable de aproximadamente la mitad de los casos de hepatitis crónica B en los pacientes del área mediterránea, incluyendo el nuestro⁹, además, se ha comprobado que está particularmente asociado al desarrollo de hepatitis fulminante.

En los pacientes infectados con esta mutante se puede observar un amplio espectro de actividad histológica, desde una hepatitis crónica leve hasta una cirrosis hepática. Durante la evolución, en estos pacientes se pueden apreciar grandes fluctuaciones en la replicación vírica y en la actividad de la enfermedad, con periodos de

hipertransaminemia marcada que alternan con fases de remisión transitoria y que simulan la fase de seroconversión espontánea de pacientes HBeAg positivos. La enfermedad tiene una escasa o nula tendencia a la remisión espontánea y la progresión a cirrosis parece más rápida que en paciente infectados por el virus salvaje. En estos pacientes infectados la respuesta al tratamiento con interferón suele ser escasa, debido a la gran tendencia a la recidiva tras la suspensión de la medicación. En resumen, se trata de una forma de hepatitis crónica B que puede resultar muy activa y progresiva, con una baja tasa de remisión espontánea y con un comportamiento que recuerda al de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C².

1.2.4. Patogenia

La adsorción de las partículas del VHB a las células diana se produce merced a la interacción entre las glucoproteínas de superficie y algún receptor celular todavía desconocido. La penetración se lleva a cabo por fusión de membranas. La replicación del genoma se produce en el núcleo de la célula y sucede a través de un intermediario de RNA, con el concurso de la RNA-polimerasa II celular y del DNA-polimerasa vírica. El RNA pre-genómico se asocia al HBcAg, formando cápsides incompletas que son llevadas al citoplasma, donde la actividad transcriptasa inversa de la polimerasa vírica sintetiza la cadena negativa completa de DNA genómico. A continuación, la actividad RNAasa de la misma enzima digiere el RNA pregenómico; y la de la DNA-polimerasa dependiente de DNA dirige la síntesis de la cadena positiva. Este proceso se acopla al del ensamblaje completo de la cápside, lo que determina que la síntesis de esa cadena se interrumpa aleatoriamente en algún punto. Por último, los extremos de la cadena negativa se unen covalentemente y el genoma adopta una estructura terciaria superenrollada, que es la que se observa en las cápsides maduras. Paralelamente, las glucoproteínas de superficie son ancladas a las membranas del retículo endoplásmico, y las cápsidas brotan a su través hacia el interior, adquiriendo así la envuelta. La liberación de los viriones sucede por un mecanismo de excreción a través de las cisternas del retículo endoplásmico, lo que permite que se complete el proceso sin producir roturas en la membrana celular y sin originar la muerte de la célula. En la hepatitis B crónica, la destrucción hepatocitaria es una consecuencia de la actuación de las células T citotóxicas.

Al mismo tiempo que sucede la síntesis de partículas completas, el genoma vírico dirige la síntesis de HBsAg en cantidades muy superiores a las necesarias para

generar envueltas. Este exceso de HBsAg es excretado, en forma de agregados, al exterior de la célula.

Por su parte, la expresión de la región pre-C origina moléculas de HBeAg que son también vertidas al medio extracelular tras la separación de un péptido señal por proteólisis. Así, la célula infectada puede producir y liberar, a un tiempo, viriones maduros, agregados de HBsAg y moléculas individuales de HBeAg.

Una parte de las proteínas estructurales del virus son procesadas por proteasas celulares y los péptidos que se generan son expuestos en la superficie de la célula en asociación con proteínas HLA de clase I. La respuesta inmunitaria celular se dirige, fundamentalmente, a epítomos contenidos en el HBcAg.

Esa primera parte comporta, por lo tanto, una fase de viremia con un alto grado de replicación y alteración de enzimas hepáticos. En condiciones normales, si el cuadro evoluciona bien, cesa la replicación y, por lo tanto, la viremia, y pueden aparecer anticuerpos frente al HBeAg y seroconversión HBsAc, con el establecimiento de la inmunidad¹².

1.3. ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

1.3.1. Transmisión e inicio de la infección

La transmisión del VHB se realiza a partir de individuos con infección aguda o crónica, sintomáticos o asintomáticos, que actúan como reservorio y fuente de infección para las personas susceptibles.¹⁰

La transmisión puede realizarse por cuatro mecanismos principalmente :(Figura 6)

- a) transmisión de la madre al hijo en el momento del nacimiento (perinatal o vertical)
- b) transmisión a través de la exposición parenteral a sangre, hemoderivados u otros fluidos orgánicos u órganos infectados
- c) transmisión por vía sexual
- d) transmisión por contacto de persona a persona (horizontal)¹¹

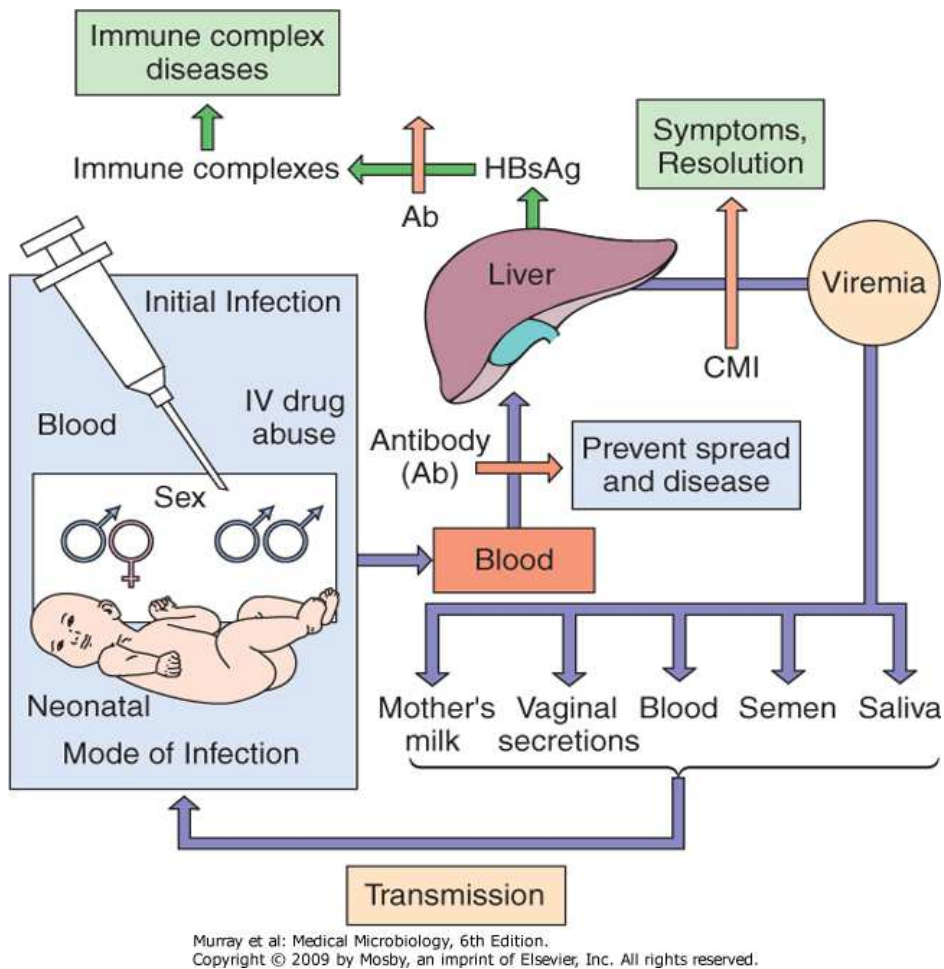


Figura 6.- Transmisión del VHB

La transmisión más importante es la parenteral a partir del suministro de sangre y hemoderivados, o por inoculación directa en drogadictos y personal sanitario que se pincha con material contaminado. La vía sexual se ha demostrado de una forma clara tanto en homo como en heterosexuales, debido a la presencia del virus en semen, saliva y secreciones vaginales. La transmisión madre-hijo se puede producir en el embarazo, en el parto o por el estrecho contacto existente entre ambos en los primeros meses de la vida. De todos ellos, el gran intercambio de sangre ocurrido entre la madre y el feto en el momento del parto, parece ser el principal mecanismo en el caso de transmisión vertical. Existen algunos casos de hepatitis esporádicas en los que no se puede demostrar ninguna vía clásica de transmisión, debidas posiblemente a algún mecanismo parenteral que pudiera pasar desapercibido o a algún contacto sexual aislado con portador de HBsAg¹¹.

En resumen, los hepatocitos constituyen las dianas últimas del VHB, pero los linfocitos y las células del sistema reticuloendotelial son las dianas primarias que hacen posible

la llegada del virus hasta ellos. La inoculación parenteral por objetos punzantes contaminados o a través de heridas abiertas es un mecanismo frecuente de transmisión, aunque la infección puede iniciarse también en las mucosas. El VHB se transmite eficazmente durante las relaciones sexuales convencionales entre individuos sanos, por lo que recibe la consideración de agente de transmisión sexual. La infección por depósito de virus en otras mucosas distintas de la mucosa genital es puramente accidental y muy infrecuente. La transmisión de la madre portadora al niño en los momentos iniciales de la vida (transmisión vertical) es un mecanismo de infección importante en algunas regiones, aunque no en España. Puede suceder *in útero*, pero lo más frecuente es que ocurra en el momento del parto o durante los primeros días de la vida².

1.3.2. Cuadros clínicos

Se caracteriza por un período de incubación largo, de 2 a 6 meses, tras los cuales es muy frecuente la aparición de procesos subclínicos, sin ningún tipo de sintomatología. En un 25-30% de los casos, el VHB da lugar a una hepatitis aguda con fiebre, astenia, malestar e ictericia, y cuya evolución puede ser variable. En aproximadamente un 10% de los casos puede dar lugar a una hepatitis crónica, con cirrosis posterior, e incluso a un hepatocarcinoma⁴, aunque el riesgo relativo de desarrollo de un hepatocarcinoma en portadores es 100 veces el de los controles. Puesto que la integración en el genoma puede producirse de forma temprana, este hecho sugiere que carece de un oncogen en su genoma. La integración del VHB adyacente a oncogenes celulares seguida de su activación, es una posibilidad a tener en cuenta. Por ello, se ha sospechado del gen X, dada su actividad de transactivación y de la existencia de algunos oncogenes celulares, pero no se ha demostrado que ninguno de ellos esté activado uniformemente en el hepatocarcinoma. La intensa asociación con la cirrosis podría explicar que la regeneración hepática facilitase la inducción o detección de algún clon capaz de producir el proceso maligno. En otros casos, la sintomatología puede desaparecer, y el individuo queda sólo como portador de HBsAg cuya evolución, es variable.

A) Primoinfección aguda autolimitada

La infección primaria aguda por el VHB en el individuo inmunológicamente normal es, en un 90-95 % de los casos, un proceso controlado por el sistema inmunitario que termina con la destrucción total de las células diana infectadas, la neutralización de las

partículas infecciosas circulantes y la eliminación del virus. Sólo el 10-15 % de los casos cursa con ictericia y, en ellos, el control inmunitario de la infección parece ser aún más eficaz.

La aclaración del HBsAg y la seroconversión para sus anticuerpos específicos (HBsAc) marcan la eliminación del VHB y la inmunidad a la reinfección.

En pacientes con inmunodepresión profunda y marcadores de inmunidad natural frente al VHB, sin embargo, puede producirse la reaparición del HBsAg y de las partículas víricas en la sangre mucho tiempo después de la aparente eliminación del virus y sin que medie ninguna situación de riesgo evidente que justifique una posible reinfección desde una fuente exógena. Estos casos de aparente reactivación del VHB sugieren que el virus podría ser capaz de establecer latencia tras la primoinfección resuelta y de recaer en situación de inmunosupresión extrema del hospedador. Además, la aplicación de métodos ultrasensibles de amplificación genómica ha puesto de manifiesto la presencia de niveles muy bajos de viremia en pacientes hepatópatas negativos para el HBsAg, así como la existencia de pequeñas cantidades de DNA vírico presentes en el tejido hepático de individuos sanos que exhiben marcadores de recuperación e inmunidad. En estos casos, el genoma vírico parece residir en los hepatocitos en forma de epitomas completos y de fragmentos integrados en el genoma celular. El término "hepatitis B oculta" engloba esas situaciones y, muy probablemente, agrupa fenómenos distintos que quizá reflejan tanto la latencia del VHB como la existencia de otras modalidades de infección persistente diferentes de las tradicionalmente aceptadas².

B) Persistencia e infección crónica

Tras la primoinfección aguda, el VHB logra eludir los mecanismos de eliminación inmunitaria y establecer una infección persistente en el 5-10% de los casos. Cuando la infección es consecuencia de transmisión vertical, la persistencia se produce en más del 80%. Para ello, el virus se vale de dos señuelos que pone a disposición del sistema inmunitario en grandes cantidades, con el fin de distraer su atención y consumir sus recursos.

El HBeAg contiene los epítomos inmunodominantes para la respuesta inmunitaria celular. Muy probablemente, esta proteína vírica soluble bloquea los receptores específicos de los linfocitos T citotóxicos y previene su unión a los péptidos que se

exponen sobre la superficie de los hepatocitos infectados, inhibiendo su destrucción. Por su parte, el HBsAg contiene los epítomos involucrados en el fenómeno de la neutralización del virus por anticuerpos. Al excretarse a la sangre en cantidades ingentes, atrae hacia sí a los anticuerpos neutralizantes, consumiéndolos y reduciendo la probabilidad de que se fijen a los viriones infecciosos, que se encuentran en concentraciones menores. Estas maniobras de distracción pueden llegar a permitir que la infección del hígado se extienda durante los momentos iniciales y su efecto se prolongue, en mayor o menor medida, durante toda la vida del portador.

Los niños nacidos de madres portadoras pueden presentar altas concentraciones de viriones completos y niveles muy elevados de HBsAg y HBeAg en sangre en ausencia de anticuerpos detectables frente a ningún componente del virus. Además, el bloqueo de la respuesta citotóxica específica que realiza el HBeAg impide la destrucción de los hepatocitos, por lo que estos niños no suelen presentar alteraciones hepáticas al nacimiento. Sin embargo, lo más frecuente es que el portador crónico exhiba una situación de compromiso, en la que la infección productiva y la excreción de antígenos coexisten con una respuesta inmunitaria que es reconocible por la presencia de anticuerpos frente al HBcAg (HBcAc). Con el tiempo, esta respuesta inmunitaria se amplía y aparecen en el suero anticuerpos dirigidos contra el HBeAg (HBeAc), a la par que se aclara el antígeno del torrente circulatorio.

El aclaramiento del HBeAg por anticuerpos debería ser suficiente para desbloquear la respuesta citotóxica y eliminar la infección crónica. Sin embargo, la inclusión de un paso de transcripción inversa en la replicación del genoma del VHB determina que la frecuencia de aparición de mutaciones puntuales sea más alta que la habitual en los virus DNA y que la población de virus se diversifique con mayor rapidez. Así, algunas de las variantes generadas parecen originar una menor expresión de péptidos portadores de epítomos T sobre la superficie de la célula, de forma que las células infectadas por ellas no son reconocidas por la respuesta inmunitaria celular o lo son en menor medida. Estas cepas mutantes se conocen como pre-C defectivas y se caracterizan por presentar una sustitución puntual en la región pre-C del genoma que introduce un triplete de terminación de transcripción en el interior de la secuencia, lo que las hace incapaces de sintetizar el HBeAg. Las infecciones crónicas por variantes pre-C defectivas nunca desembocan en la eliminación espontánea del virus.

La existencia de un promotor específico para el control de la expresión de la región S del genoma del VHB permite que el HBsAg se sintetice en hepatocitos que no replican

el genoma vírico ni fabrican viriones completos. La seroconversión para el HBeAc puede seguirse de ese fenómeno, dando lugar a lo que se denomina estado de portador sano del VHB. Estos portadores presentan HBsAg en sangre y son persistentemente negativos en la pruebas de detección de viremia, sin manifestar alteraciones en la función hepática. El significado biológico de esta modalidad de persistencia es desconocido².

1.4. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El diagnóstico de la infección por VHB es serológico y se basa en la detección de antígenos víricos en suero y de los anticuerpos específicos que se producen en respuesta a la infección. Los inmunoanálisis en fase sólida, son la base de estas pruebas. La detección de partículas víricas completas en suero, tomando como diana el DNA que encierran, complementa el diagnóstico, es útil en el seguimiento de la infección crónica y se realiza mediante técnicas de hibridación directa o métodos de amplificación genómica. Por último, la caracterización de ciertos parámetros en la cepas de VHB detectadas (por ejemplo, genotipificación, detección de mutantes concretas) puede ser, también, de alguna ayuda en la práctica clínica y, especialmente, en las investigaciones epidemiológicas que puedan plantearse en el medio asistencial. Las técnicas de hibridación reversa de productos de amplificación con sondas inmovilizadas sobre tiras de papel (line probe assay, LiPA) facilitan, en algunos casos, esa labor.

El diagnóstico de la infección por virus B se puede realizar en tres niveles que explicamos a continuación.

1.4.1. Estudio de los marcadores de infección

Conlleva la determinación de los marcadores de superficie (HBsAg, Pre-S1Ag, Pre-S2Ag y HBsAc, Pre-S1Ac y Pre-S2Ac) y del core (HBcAc IgG e IgM, HBeAg y HBeAc). La aparición, desarrollo y desaparición de todos ellos, depende de la evolución del cuadro clínico. Estas determinaciones se realizan por técnicas inmunoenzimáticas (ELISA), y recientemente por quimiolumiscencia¹³.

El significado de cada uno de ellos es distinto:

HBsAg: su presencia en suero indica infección y contagiosidad.

HBsAc: son los anticuerpos formados frente al estímulo antigénico del HBsAg. Su presencia siempre indica inmunidad, es decir, protección.

HBcAg: se puede detectar en el hepatocito infectado mediante técnicas inmunohistoquímicas y de fluorescencia. En el suero no se detecta nunca libre porque queda unido al retículo endoplasmático del hepatocito.

HBcAc: son los anticuerpos elaborados frente a HBcAg. Los HBcAc IgM se detectan en el suero de forma muy temprana, su presencia indica infección aguda. HBcAc IgG aparece de forma muy precoz en el suero, su presencia puede indicar tanto una infección actual como pasada, es decir, indica contacto.

HBeAg: se libera de las células infectadas por VHB en la fase de alta replicación vírica. Su presencia indica infectividad y alta replicación. Su persistencia indica cronicidad.

HBeAc: corresponde a los anticuerpos que se elaboran como respuesta al HBeAg, y aparecen en el suero tras la desaparición del mismo. Su presencia indica " a priori " baja infectividad y baja replicación viral. Pero hay que indicar, que en los casos con mutación Pre-C defectiva o Pre-C menos, puede existir replicación vírica en ausencia de HBeAg y presencia de HBeAc.

1.4.2. Estudio de los marcadores de replicación vírica

Dentro de ellos se encuentra la detección de la DNA polimerasa y el DNA vírico. La determinación de la DNA polimerasa casi no se utiliza en la práctica de rutina del laboratorio, aun cuando demuestra infectividad y una correcta correlación con el HBeAg. Por el contrario, la determinación del DNA vírico es una técnica imprescindible no sólo para el diagnóstico, sino también para el seguimiento y control de la terapia antivírica. Se puede realizar por técnicas de hibridación o de PCR, permitiendo esta última un estudio de cuantificación, así como la posibilidad de detectar virus mutantes mediante el diseño de primers específicos.

Las indicaciones actuales para solicitar la determinación de DNA del VHB son las siguientes:

- Valoración inicial de una infección crónica por el VHB, ya que la replicación es un factor de progresión de la enfermedad y de su actividad.
- Decisión de tratamiento de una hepatitis crónica por VHB, ya que sólo deben tratarse los enfermos con replicación viral positiva.

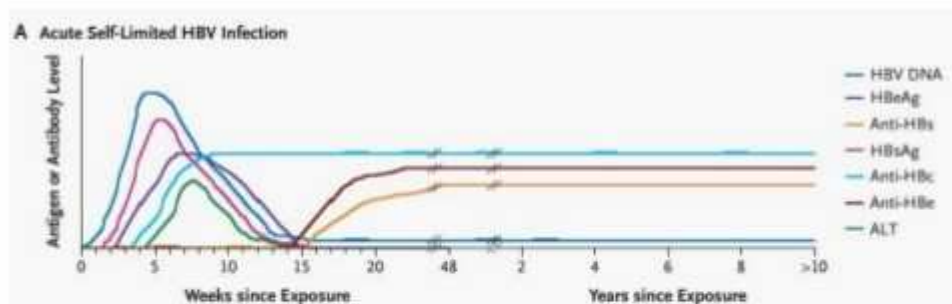
- Monitorizar el tratamiento con antivirales o interferón en las hepatitis crónicas por VHB.

1.4.3. Evolución de los marcadores según los cuadros clínicos

El estudio de todos los marcadores y su evolución en el tiempo, nos van a permitir conocer el momento en que se encuentra el cuadro clínico, e incluso el desarrollo del mismo:

A) Hepatitis aguda

El primer antígeno que aparece tras el contacto con el virus es el HBsAg, que alcanza su máxima concentración con el inicio de los síntomas y persiste de 1 a 3 meses. El HBeAg aparece igualmente muy pronto, presenta una concentración en suero menor y desaparece antes, dando lugar a la aparición de HBeAc. Paralelamente con los antígenos aparecen los HBcAc, al comienzo de tipo IgM, y posteriormente de tipo IgG. Los primeros desaparecen sobre los 6-8 meses, pero los IgG pueden permanecer mucho tiempo. El DNA es positivo de forma precoz. Si el cuadro agudo evoluciona a la curación, existe un período de ventana serológica en el que desaparece el HBsAg y aparecen sus anticuerpos, HBsAc inmunizantes (Figura 7).



N Engl J Med 350;11 March 11, 2004

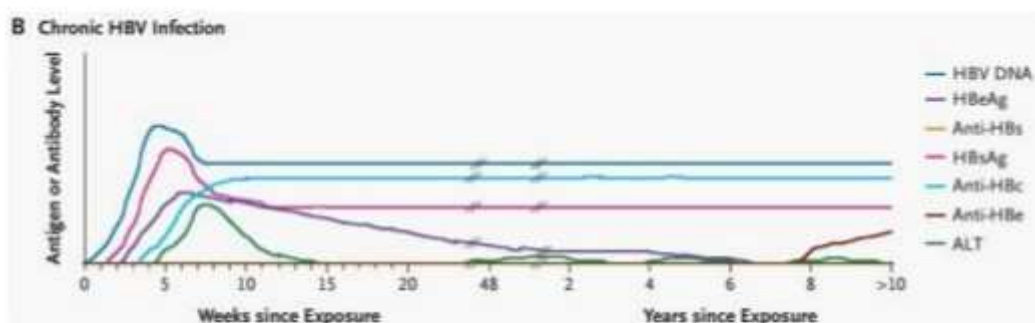
Figura 7.- Evolución de marcadores de VHB en hepatitis aguda.

B) Hepatitis crónica

Constituye la patología más grave y se caracteriza por los siguientes criterios definidos por la AASL (Asociación Americana para el Estudio del Hígado) ¹⁴: a) HBsAg positivo superior a 6 meses, b) DNA VHB > 10⁵ copias/ml, c) elevación de las transaminasas de forma persistente o intermitente, y d) biopsia hepática demostrando actividad necroinflamatoria.

Las características clínicas de estos enfermos no son diferentes de las hepatitis crónicas de otras etiologías y son tanto más intensas cuando mayor lesión histológica existe. Se distinguen según la situación del sistema antígeno/anticuerpo dos tipos:

- Hepatitis crónica B HBeAg positiva: se caracteriza, además de por la positividad del HBeAg, por unos niveles de replicación relativamente constantes. Se calcula una posibilidad de seroconversión a HBeAc con pérdida de replicación viral del 50% y 70% a los 5 y 10 años desde el diagnóstico. Esta seroconversión, suele acompañarse de actividad citolítica e incremento de la actividad necrótico inflamatoria. Viroológicamente, un porcentaje elevado de estos enfermos queda como portadores asintomáticos, con menor o mayor grado de lesiones. Esta seroconversión, en algunos casos, va seguida posteriormente de desaparición del HBsAg y aparición de HBsAc. En un porcentaje de casos éstos evolucionan negativizando el HBeAg y desarrollan HBeAc pero mantienen un nivel replicativo viral fluctuante, citólisis y lesión histológicamente activa constituyendo el grupo siguiente (Figura 8).



N Engl J Med 350;11 March 11, 2004

Figura 8.- Evolución de marcadores de VHB en hepatitis crónica.

- Hepatitis crónica B HBeAg negativo: constituyen un grupo de enfermos que reúnen las características de toda hepatitis crónica B pero que no expresan en suero el HBeAg por haberse producido la infección por el VHB cuya mutación impide la síntesis del HBeAg. Las características clínicas de este grupo de enfermos son generalmente, sujetos de edades más avanzadas que el anterior grupo, con mayor actividad histológica. De hecho, más del 50% tienen cirrosis hepática en el momento del diagnóstico y los niveles de replicación y de actividad citolítica son mucho más fluctuantes que en el grupo anterior.

La evolución de ambos tipos de hepatitis crónica es hacia la cirrosis con una frecuencia anual entre el 2 y el 5,4%. Son factores determinantes de riesgo de evolución a cirrosis los siguientes:

- Viroológicos:
 - ✓ Replicación viral positiva.
 - ✓ Genotipo C.
 - ✓ HBeAg negativo.
 - ✓ Coinfección por virus de las hepatitis D (VHD), C (VHC), y por el VIH.
- Clínicos:
 - ✓ Mayor edad en el momento del diagnóstico.
 - ✓ Sexo masculino.
 - ✓ Estadio de fibrosis en el momento del diagnóstico.
 - ✓ Brotes de histolisis.
 - ✓ Ingesta de alcohol o fármacos hepatotóxicos.

La morbilidad de los enfermos diagnosticados de cirrosis está condicionada por la aparición de hepatocarcinoma y las complicaciones de la cirrosis. El desarrollo de hepatocarcinoma está calculado en 2,2% anual, mucho más elevada que la calculada para los portadores asintomáticos (0,1% anual), y que para los enfermos con hepatitis crónica sin cirrosis (1% anual). El riesgo de desarrollar esta complicación es independiente de la existencia o no de replicación viral o situación del sistema antígeno-anticuerpo e en el momento del diagnóstico. Frente a esto, se considera que incrementan el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma el sexo masculino, la edad avanzada, el consumo de alcohol y la sobreinfección por el VHC.

La aparición de complicaciones en la cirrosis es otro factor de riesgo y se ha calculado en un 3,3% anual. Tanto la aparición de ésta como el hepatocarcinoma son determinantes de la mortalidad de la hepatitis crónica B. Así, se ha calculado que la mortalidad de los enfermos con hepatitis crónica sin cirrosis está entre el 0 y el 1,06% anual.

Esta mortalidad se incrementa al 3,5% anual cuando el enfermo desarrolla una cirrosis y aumenta considerablemente cuando se desarrolla ya una complicación, hasta determinar tasas de mortalidad entre el 30 y 45% al año. Se ha demostrado que son factores predictivos de mortalidad la persistencia de la replicación viral y citolítica, incrementando la presencia de estos dos factores hasta cuatro veces sobre los enfermos cirróticos con DNAVHB negativo y transaminasas normales.

C) Portador asintomático

Definido según los criterios de la AASL¹⁴ por las siguientes características: a) HBsAg positivo más de 6 meses, b) HBeAg negativo y anti-HBe positivo, c) DNA-VHB <105copias/ml, d) valores normales de transaminasas de forma persistente, y e) biopsia hepática con nula o mínima actividad necroinflamatoria.

Este tipo de enfermos muestra, en la inmensa mayoría de los casos, una evolución favorable¹⁵ con estabilidad del proceso y muy bajo riesgo de hepatocarcinoma o cirrosis. La posibilidad de perder el estado de portador con aparición de HBsAc se calcula entre el 1 al 2% anual. Desde el punto de vista clínico se considera también como portador asintomático al paciente que cumple los criterios a), c) y d), pero muestra actividad viral elevada, generalmente asociada a la presencia también de HBeAg, y que no muestra ningún otro signo de enfermedad hepática. El pronóstico evolutivo de estos enfermos es mucho más incierto hasta que pierden la replicación, ya que brotes de actividad necroinflamatoria subclínicos pueden determinar una progresión más grave de la enfermedad.

1.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La Hepatitis B aguda habitualmente no se trata, debido a que la mayoría se cura espontáneamente. Únicamente hay que seguir su evolución para vigilar si hay casos de evolución muy agresiva o fulminante, y comprobar si se curan o se hacen crónicas.

El tratamiento de la Hepatitis B crónica está evolucionando, principalmente en los últimos años¹⁶. Veinte años atrás, en 1991, el único medicamento disponible era el interferón convencional (interferón alfa), el cual actualmente fue sustituido por el interferón pegilado. La anhelada seroconversión del HBeAg es lograr una carga viral indetectable utilizando el interferón pegilado del 33% en los pacientes HBeAg-negativos y del 25% en los pacientes HBeAg-positivos.

Desde 1998 fueron autorizados para el tratamiento de la hepatitis B cinco medicamentos orales, llamados "nucleósidos / nucleótidos". La Lamivudina fue el primero, pero hoy su utilización ésta a cada día menor, pues después de cinco años de utilización 76% de los pacientes desarrollan resistencia del virus al medicamento.

La Telbivudina es más potente que la Lamivudina, pero después de dos años de utilización la resistencia se desarrolla en un 25% de los pacientes HBeAg-positivos y en un 11% de los pacientes HBeAg-negativos.

El Adefovir es relativamente suave, pero es eficaz en los casos en los que acontece resistencia a la Lamivudina y aparecen mutaciones en el tratamiento con la Telbivudina, debiendo en esos casos utilizar el Adefovir en combinación con el medicamento que creó resistencia, sin sustituirlo. La resistencia al Adefovir se desarrolla lentamente, llegando a 29% de los pacientes HBeAg-negativos después de cinco años de tratamiento, sin embargo aumenta la posibilidad de resistencia al Adefovir en los pacientes que presentaron anteriormente resistencia a la Lamivudina.

Actualmente los dos medicamentos orales de primera línea recomendados son el Entecavir y el Tenofovir. El Entecavir es muy potente demostrando que después de cinco años de tratamiento 94% de los pacientes logran mantener la carga viral indetectable.

La resistencia a los cinco años de utilización aparece en solamente 1,2% de los pacientes que nunca antes recibieron cualquier antiviral.

El Tenofovir también es potente, siendo muy eficaz cuando es utilizado en monoterapia en los pacientes que crearon resistencia a la Lamivudina. El Tenofovir por ser el último de los medicamentos aprobados tiene solamente tres años de utilización, demostrando no haber creado resistencia en ese período de tratamiento.

Sea con la utilización del interferón pegilado (el único antiviral en el que el tratamiento es realizado por un período limitado de 1 año), o con los potentes medicamentos

orales como el Entecavir o el Tenofovir que pueden ser utilizados por períodos largos de tratamiento por presentan baja resistencia, la supresión de la carga viral de forma sostenida es una realidad, consiguiéndose mejorar los niveles de fibrosis y hasta el cuadro de cirrosis en un importante porcentual de pacientes infectados con hepatitis B, logrando aún una reducción del riesgo de desarrollo de cáncer en el hígado.(Figura 9)

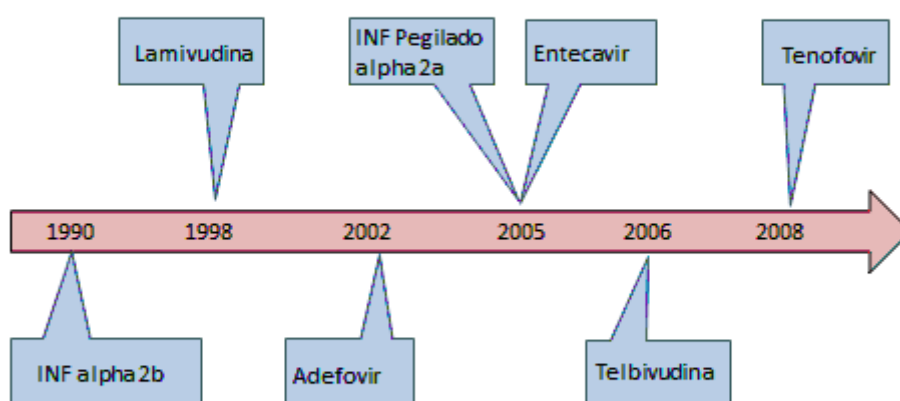


Figura 9.- Terapia aprobada para Hepatitis B Crónica a través del tiempo

1.6. EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN

1.6.1. Distribución mundial de la infección por el VHB

La infección por el VHB representa un importante problema de salud pública a nivel mundial, tanto es así que el 28 de julio de cada año, la OMS conmemora el Día Mundial contra la Hepatitis, con el fin de acrecentar la sensibilización y el conocimiento de la hepatitis viral. El VHB es uno de los virus más importantes en términos de morbilidad y mortalidad en todo el mundo cuyo único reservorio es el hombre portador de HBsAg. Puede causar hepatopatía crónica y conlleva un alto riesgo de muerte por cirrosis y cáncer hepático. Los datos epidemiológicos indican que existe una asociación causal específica y consistente entre la infección por el VHB y el carcinoma hepatocelular¹⁷. Este trastorno es la forma más común de cáncer de hígado primario y

uno de los diez tipos de cáncer más comunes en el mundo. Hasta un 80% de los casos de carcinoma hepático primario a nivel mundial se atribuyen al VHB. Entre los carcinógenos humanos conocidos, este agente es el segundo en importancia después del tabaco.

En la población mundial, más de 240 millones de personas padecen infecciones crónicas del hígado a causa del VHB, en términos de mortalidad, más de 780 000 personas mueren cada año como consecuencia de la hepatitis B¹⁷.

Aunque la difusión de la infección por el VHB es mundial, existen considerables diferencias entre distintas regiones geográficas expresión de las condiciones socioeconómicas en que se desenvuelven las poblaciones de estas zonas y de los mecanismos de transmisión más prevalentes en cada una de ellas¹⁸. Se han establecido tres niveles de endemidad de acuerdo con la prevalencia de marcadores en la población general, el HBsAg (antígeno de superficie del VHB) y el HBsAc (anticuerpo de superficie del VHB).

La máxima prevalencia de la hepatitis B se registra en el África subsahariana y Asia oriental. En esas regiones, la mayor parte de las infecciones con el virus de la hepatitis B se transmiten generalmente de la madre al niño en el parto y en la primera infancia por contacto interpersonal, y entre el 5 y el 10% de la población adulta está infectada de forma crónica.

También hay tasas elevadas de infección crónica en la cuenca del Amazonas y en el sur de Europa oriental y central. Se calcula que entre un 2 y un 5% de la población del Oriente Medio y el subcontinente indio padece infección crónica. En Europa occidental y América del Norte la infección crónica afecta a menos del 1% de la población.

La transmisión perinatal o en la primera infancia puede representar más de una tercera parte de las infecciones crónicas en zonas de baja endemidad, aunque en esos entornos las principales vías de contagio son la transmisión sexual y el uso de agujas contaminadas, especialmente entre los consumidores de drogas por vía parental¹⁷.

En la figura 10 se describe la prevalencia del VHB según la detección de marcadores serológicos en la población y como varía enormemente entre las áreas geográficas y subgrupos de población donde pueden distinguirse 4 patrones principales de endemidad¹⁹:

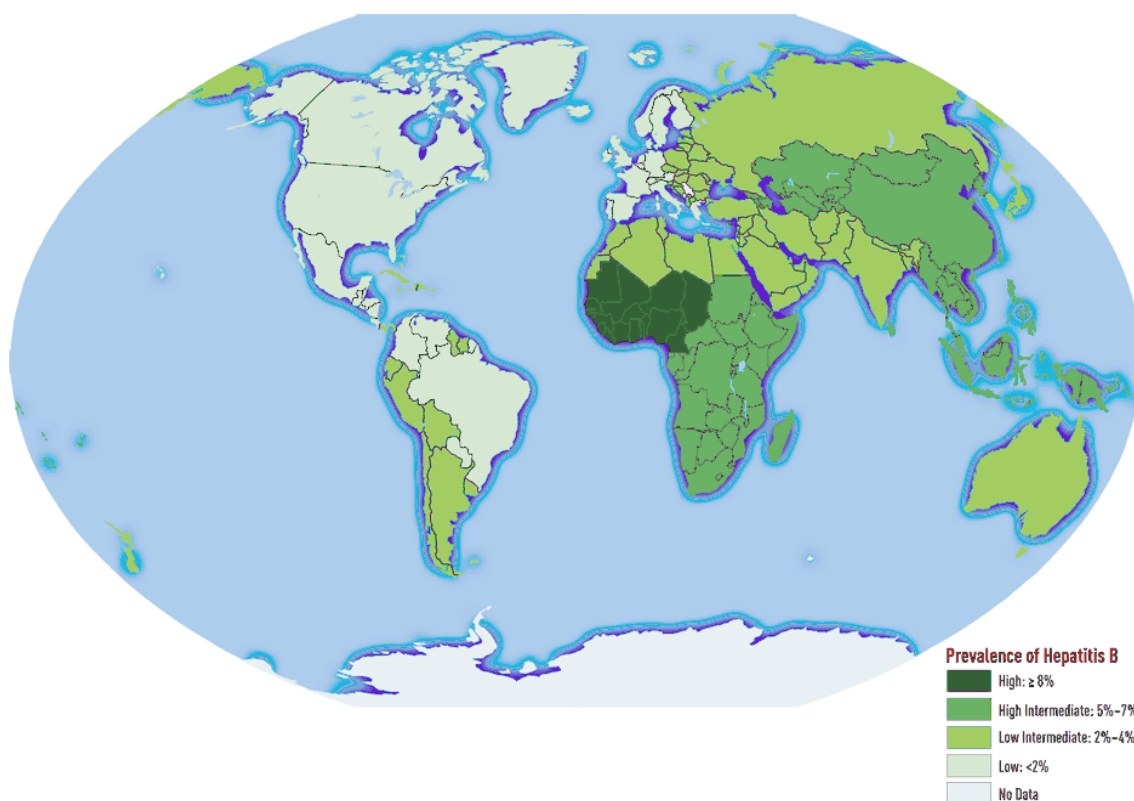


Figura 10.- Distribución de la prevalencia mundial de la hepatitis B

A nivel europeo, los datos epidemiológicos muestran una gran variabilidad según las diferentes regiones que se consideren²⁰ (Tabla 1).

Tabla 1.-Niveles de endemidad del VHB en Europa

REGIÓN	ENDEMICIDAD	% PORTADORES	INCIDENCIA X 10 ⁵ h
Norte de Europa	Baja	< 0.1	8
Europa Occidental	Baja	0.1-0.5	35
Sur de Europa	Intermedia	1-5	37
Europa Oriental	Intermedia	2-7	131

1.6.2. Infección por el VHB en España

La hepatitis es una Enfermedad de Declaración Obligatoria nacional (EDO 070.3) desde el año 1982. Con respecto a la prevalencia de la infección por VHB aunque la OMS considera a España como un país de prevalencia intermedia (2-8 %), en consonancia con el resto de países mediterráneos, los últimos estudios publicados

indican que ha disminuido considerablemente, se describe una prevalencia entre el 0,27 % y 1,69 %.

En España, desde finales de los años 90, todas las comunidades autónomas inmunizan sistemáticamente a los recién nacidos frente al VHB. Es interesante reseñar que la vacunación universal, el control sistemático de las donaciones de sangre y el cribado serológico de las gestantes en el tercer trimestre han contribuido a que la incidencia y la mortalidad hayan descendido durante los últimos años (1997-2005); si bien, a partir de 2005, ha sufrido un repunte, al igual que el resto de Europa²¹. Este evento ha sido atribuido al aumento de la población inmigrante de zonas con elevada prevalencia, al cambio de ciertas conductas sociales y al perfeccionamiento de la notificación de los casos y de las técnicas diagnósticas. Al igual que en otros países, en España los trabajadores sanitarios y de salud pública con contacto frecuente con la sangre constituye uno de los principales grupos de riesgo para contraer la hepatitis B, Por último, hay que destacar las recomendaciones para el mejor manejo de la hepatitis B en España, publicadas por un grupo de expertos sobre el tema y de las que cabe comentar: el mantenimiento de los programas de vacunación (incidiendo en la cobertura y cribado de la población foránea), la mejora de la información sobre prevención, detección y tratamiento del VHB en la población general y sobre todo entre el personal sanitario, además de fomentar la investigación en relación con la prevención y el tratamiento innovador²².

En relación con el VHB, la prevalencia en gestantes en nuestro medio está en torno al 0,8 % y la transmisión vertical del mismo ha sido uno de los mecanismos más importantes de infección²³. El riesgo de transmisión vertical varía entre el 90% de las gestantes HBsAg positivo y HBeAg positivo, y el 20 % en las gestantes HBsAg positivo pero HBeAc positivo. Desde 1992 se realizan en las diferentes Comunidades Autónomas españolas un cribado de HBsAg en las gestantes. Se han observado prevalencias del HBsAg del 0,5-1 %, de éstas, un 6% son HBeAg positivo.

En nuestro país se aplica la profilaxis postexposición en el hijo, pero en estos momentos esta medida quizás no sea suficiente. En un artículo reciente en población asiática se ha demostrado que aproximadamente el 10% de los hijos nacidos de madre AgHBe positivo con alta carga viral (7-8 log₁₀ copias/ml) presentan una infección crónica por el VHB a pesar de una correcta profilaxis.

Son necesarios nuevos estudios que actualicen los datos de prevalencia y que tengan en cuenta las nuevas tendencias sociales, los cambios migratorios, los nuevos

tratamientos y las estrategias de prevención actuales. Los estudios deberían centrarse en la población general, ya que la mayoría de los datos de prevalencia de la infección por los citados virus se han obtenido a partir de poblaciones de alto riesgo en España, lo que dificulta conocer con exactitud la incidencia de la enfermedad en nuestro país. Se conoce que la infección es más frecuente en el medio urbano que en el rural y en las personas de menor nivel socioeconómico y cultural. La incidencia declarada de hepatitis B (sistema EDO) durante el año 2010 fue de 865 casos, el último dato es del año 2014 con 691 casos (tasa 1,49 /100.000 habitantes)²⁴. Se estima que la tasa real de casos nuevos de infección por el VHB serían mucho más elevadas, oscilando en torno a los 100 casos por 100.000 habitantes / año con una incidencia de hepatitis aguda B sintomática de alrededor de 20 casos por 100.000 habitantes/año.

1.6.3. Medidas de prevención

La prevención se basa en actuaciones de índole general que destruyan al virus (el cual es muy resistente a la ebullición, alcohol, éter, detergentes, fenol y componentes clorados a las concentraciones usuales), como pueden ser la esterilización por calor (autoclave, horno de Pasteur), las cámaras de formol y óxido de etileno, y las radiaciones ionizantes. Medidas higiénico-sanitarias muy importantes son el control de donantes de sangre, el uso de material clínico desechable, y los métodos de barrera para la vía sexual. Las dos medidas básicas de inmunopprofilaxis son la utilización de la inmunoglobulina y la vacunación.

A) Inmunoglobulina específica para el VHB (HBIG)

Indicada en casos de inoculación accidental y en niños nacidos de madres HBsAg positivas, inmediatamente después del parto. Esta inmunoglobulina contiene una concentración de HBsAc de 100.000 mUI/ml y su eficacia está demostrada en la profilaxis de transmisión vertical, transmisión sexual y la reinfección del hígado transplantado a un enfermo con hepatitis B. Se utiliza combinada con la vacunación, debe administrarse lo más pronto posible tras el contacto y no muestra eficacia transcurridas 48 h después de éste. La protección se mantiene eficaz durante 30 días.

B) Vacuna frente al VHB

Hay una vacuna contra la hepatitis B desde 1982. La vacuna tiene una eficacia del 95% en la prevención de la infección por VHB y sus consecuencias crónicas, y fue la primera vacuna contra uno de los principales cánceres humanos¹⁷.

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

1. Recién nacidos de madre portadora del HBsAg
2. Personas expuestas a un riesgo ocupacional/laboral: personal sanitario, estudiantes de medicina y enfermería, y otras actividades profesionales con riesgo de exposición a sangre o fluidos corporales como policías o bomberos
3. Pacientes en programa de hemodiálisis (o en los que se prevea su inclusión)
4. Pacientes en programas de trasplante
5. Homosexuales masculinos (recomendación desde 1982)²⁵
6. Usuarios a drogas por vía parenteral
7. Receptores de productos hemáticos (hemofílicos)
8. Contactos domésticos y sexuales de portadores crónicos del VHB
9. Residentes y personal penitenciario
10. Heterosexuales promiscuos, bisexuales y pacientes con ETS
11. Personas que se dedican a la prostitución
12. Viajeros a zonas endémicas
13. Personas que utilizan técnicas de medicinas alternativas (acupuntura, punciones...) o que son sometidas a técnicas médicas que comporten manipulación frecuente de mucosas y tejido celular subcutáneo (punciones de cavidad bucal, inserción de agujas iontoforéticas para lipólisis...)
14. Ciertos grupos étnicos o emigrantes procedentes de países de elevada endemicidad
15. Pacientes y personal de instituciones para discapacitados psíquicos

B.1) Vacunas autorizadas, composición y pauta de administración

Las primeras vacunas contra la hepatitis B se consiguieron mediante la inactivación del VHB obtenido a partir del plasma de portadores de HBsAg, por lo que se conocieron con el nombre de vacunas plasmáticas. Posteriormente con el fin de obviar los riesgos teóricos inherentes a este tipo de vacunas, así como dificultades logísticas y metodológicas, se desarrollaron nuevas vacunas mediante técnicas de recombinación genética, clonando los genes que codifican la síntesis de la proteína HBsAg, en vectores celulares (levadura común y otros) que sintetizan dicho antígeno, que posteriormente es separado y purificado. Estas vacunas se denominan **vacunas recombinantes** o vacunas de recombinación genética (Figura 11).

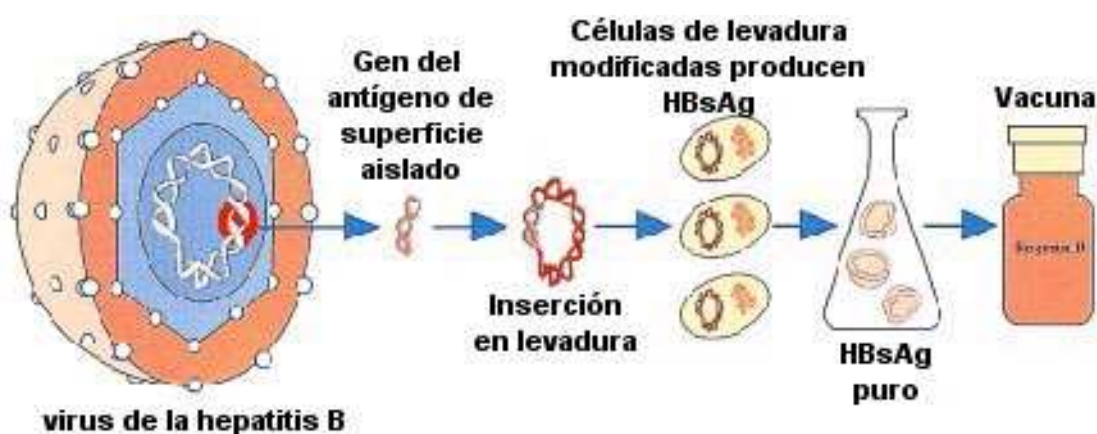


Figura 11.-Fabricación de la vacuna frente a la hepatitis B

Existen nuevas vacunas que incluyen además del antígeno S en su composición, otros antígenos de superficie como el pre-S1 y pre-S2, adsorbidos en hidróxido de aluminio. Los antígenos son producidos por cultivo de células murinas manipuladas por ingeniería genética¹¹⁸. Esta vacuna se presenta en jeringa de 1ml (20mcg/1ml) y está indicada para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis-B en adultos no inmunes (≥ 18 años).

Las vacunas frente a la Hepatitis B disponibles actualmente en España¹¹⁷ son obtenidas mediante técnicas de recombinación genética y se caracterizan por ser altamente eficaces y seguras (Tabla 2). La concentración de HBsAg obtenido y purificado por tecnología de DNA recombinante difiere entre las vacunas comercializadas, de acuerdo con la edad y otros factores individuales, adquiriéndose

similares niveles de seroconversión cuando se administran a las dosis recomendadas. Todas emplean hidróxido de aluminio como adyuvante por lo que la congelación las destruye y también carecen de tiomersal como preservante, el cual contenía mercurio, y fue eliminado al ser emitido por diversos organismos recomendaciones orientadas a suprimirlo en la composición de las vacunas.

Tabla 2.-Vacunas disponibles frente al VHB en España

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación/vía	Edad de administración
Vacunas monocomponentes			
Engerix B® 10 mcg (GSK)	10 mcg de HBsAg (recombinante) Hidróxido de aluminio Levadura	Jeringa precargada 0,5 ml IM	Desde el nacimiento hasta los 15 años
Engerix B® 20 mcg (GSK)	20 mcg de HBsAg (recombinante) Hidróxido de aluminio Levadura	Jeringa precargada 1 ml IM	≥ 16 años
Fendrix® (GSK)	20 mcg de HBsAg (recombinante) AS04C, fosfato de aluminio Levadura	Jeringa precargada 0,5 ml IM	≥ 15 años con insuficiencia renal
HBVAXPRO® 5 mcg (Sanofi Pasteur MSD)	5 mcg de HBsAg (recombinante) Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo Formaldehído	Jeringa precargada 0,5 ml IM	Desde el nacimiento hasta los 15 años
HBVAXPRO® 10 mcg (Sanofi Pasteur MSD)	10 mcg de HBsAg (recombinante) Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo Formaldehído	Jeringa precargada 1 ml IM	≥ 16 años
HBVAXPRO® 40 mcg (Sanofi Pasteur MSD)	40 mcg de HBsAg (recombinante) Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo Formaldehído	Jeringa precargada 1 ml IM	Adultos en prediálisis y diálisis
Vacunas combinadas			
Hexyon® (Sanofi Pasteur MSD)	10 mcg de HBsAg (recombinante); toxoides tetánico y diftérico; proteínas de <i>B. pertussis</i> : toxoide y HAF; virus de la polio inactivados y polisacárido capsular de Hib conjugado con toxoide tetánico Hidróxido de aluminio, neomicina, estreptomina, polimixina B, formaldehído y glutaraldehído	Jeringa precargada 0,5 ml IM	≥ 6 semanas hasta 24 meses
Infanrix Hexa® (GSK)	10 mcg de HBsAg (recombinante); toxoides tetánico y diftérico; proteínas de <i>B. pertussis</i> : toxoide, HAF y PRN; virus de la polio inactivados, polisacárido capsular de Hib conjugado con toxoide tetánico Hidróxido y fosfato de aluminio, neomicina y polimixina B Levadura	Jeringa precargada 0,5 ml para reconstituir con Hib liofilizado IM	≥ 6 semanas hasta 36 meses
Twinrix Adultos® (GSK)	20 mcg de HBsAg (recombinante) y virus inactivados de hepatitis A Hidroxido de aluminio Fosfato de aluminio Neomicina	Jeringa precargada 1 ml IM	≥ 16 años
Twinrix Pediátrico® (GSK)	10 mcg de HBsAg (recombinante) y virus inactivados de hepatitis A Hidroxido de aluminio Fosfato de aluminio Neomicina	Jeringa precargada 0,5 ml IM	≥ 1 año hasta los 15 años

IM.- Intramuscular; HAF: Hemaglutinina filamentosa; PRN: Pertactina

GSK: GlaxoSmithKline; SP-MSD: Sanofi Pasteur – Merck Sharp & Dohme.

Las vacunas de hepatitis B inducen la producción de HBsAc que es indicativo de inmunidad. La pauta básica de vacunación es de tres dosis administradas según el esquema 0-1-6 o cualquier otro que respete el intervalo mínimo de un mes entre la primera y la segunda dosis de vacuna y un mínimo de 2 meses entre la segunda y la tercera dosis. En determinadas situaciones en las que sea necesario una inmunización rápida, como hemodializados, situaciones de post-exposición, viajeros a zonas endémicas, se puede emplear la pauta rápida 0-1-2. Existe una pauta aún más rápida, que supone la administración de tres dosis durante un mes. Esta pauta sólo puede administrarse a adultos a partir de 18 años de edad. Dado que en estas pautas los títulos finales pueden ser más bajos, se recomienda una cuarta dosis a los 6-12 meses de la primera. En el caso de que se haya interrumpido la vacunación motivando un intervalo más largo del recomendado, sea cual sea el intervalo máximo, no es necesario volver a comenzar la serie de vacunación ni realizar examen serológico postvacunal²⁶.

Así mismo, en personas en situación de prediálisis y diálisis, se necesitan dosis más altas de HBsAg, para inducir un nivel protector de anticuerpos. Se pueden utilizar 2 dosis de Engerix B de 20µg, o 1 dosis de HBVaxPro de 40µg, pero se recomienda esta última presentación ya que se administra un menor contenido de Aluminio (las personas en esta situación tienen una deficiente aclaramiento renal). No se ha demostrado interferencia con otras vacunas por lo que se puede administrar conjuntamente con otras vacunas recomendadas.

La respuesta inmune obtenida tras la administración de 1 o 2 dosis de un laboratorio y las siguientes de otro laboratorio ha mostrado resultados comparables con los obtenidos después de la administración de las 3 dosis de 1 solo laboratorio, por lo que se pueden intercambiar cuando se administran a las dosis recomendadas por el fabricante.

C) Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La inmunogenicidad de las vacunas recombinantes génicas empleadas es muy elevada. Tres dosis de vacuna, administradas con las pautas recomendadas, inducen una respuesta protectora de anticuerpos en más del 90% de los individuos vacunados. Se considera respuesta inmune protectora a una serie de vacunación si los vacunados

alcanzan títulos iguales o superiores a 10 mUI/ml de HBsAc un mes después de finalizar la serie^{26, 27}.

La mayoría de los Grupos de Expertos, incluida la Organización Mundial de la Salud, consideran que el desarrollo de >10 mUI/ml de HBsAc indica una suficiente respuesta a la vacunación²⁸. Los títulos protectores se empiezan a alcanzar a las dos semanas de la segunda dosis. La respuesta inmunitaria es mayor en niños y adolescentes, y en menor medida en los adultos, decreciendo progresivamente a partir de los 30 años. Factores como obesidad y tabaquismo se suelen asociar a una peor respuesta.

Actualmente existe un amplio consenso en no recomendar de forma rutinaria dosis de recuerdo en personas inmunocompetentes y correctamente inmunizadas que desarrollen anticuerpos. Los anticuerpos inducidos por la vacunación declinan gradualmente con el tiempo y hasta el 60 % de las personas que inicialmente respondieron a la vacunación podrían perder anticuerpos detectables a los 12 años²⁷. Sin embargo, la inmunidad a la infección no se pierde aunque los anticuerpos bajen o desaparezcan, es decir, no existe susceptibilidad a la infección ya que la protección contra la enfermedad virémica y la enfermedad clínica parece ser duradera dada la persistencia de la memoria inmunológica. Esta memoria inmunológica reside en la memoria de los linfocitos B sensibilizados a través de una exposición inicial al antígeno, que permanece con la capacidad de una rápida proliferación, diferenciación y producción de anticuerpos específicos frente a sucesivos encuentros del mismo antígeno²⁸. La memoria inmunológica se ha demostrado por el rápido aumento en el título de HBsAc después de dosis adicionales de vacuna. Así mismo, estudios a largo plazo en adultos y niños han demostrado que la memoria inmunológica permanece intacta por lo menos durante 14 años o más y protege contra la enfermedad clínica y contra la infección aunque los niveles de anticuerpos sean bajos o indetectables.

La eficacia vacunal ha sido confirmada en numerosos estudios, que han constatado la ausencia de enfermedad en los vacunados respondedores. Aunque cierta proporción de ellos puede llegar a desarrollar HBcAc (como resultado de la infección natural salvaje ya que la vacuna únicamente contiene HBsAg), tal situación no se correlaciona con manifestaciones clínicas ni enzimáticas de enfermedad, lo que señala una elevada eficacia protectora de la vacunación.

En función a la respuesta inmunológica que tiene una persona tras la administración de la vacuna de hepatitis, se habla de respondedor o no respondedor:

- **Respondedor:** Se considera que una persona es respondedora cuando tras la administración de una serie completa de vacuna de hepatitis B ha desarrollado una seroconversión postvacunal, con título de HBsAc igual o superior a 10 mUI/ml. Los marcadores deben realizarse de 1 a 2 meses tras finalizar la vacunación, ya que es bien conocido que los niveles decrecen con el tiempo, pero la memoria inmunológica asegura una inmunidad efectiva aunque el nivel anticuerpos disminuya o incluso sea indetectable. Si un sujeto, tras una serie completa de vacunación, no desarrolla una titulación igual o superior a 10 mUI/ml, se le administrará otra serie completa de vacuna. Entre 1 y 2 meses, tras la última dosis, se pedirá HBsAc^{27,28}.
- **No respondedor:** Un 5-10% de la población adulta no responde a la vacuna de la hepatitis B. Los factores asociados a mala respuesta son: sexo masculino, edad avanzada, tabaquismo, obesidad, inmunodeficiencia, insuficiencia renal, administración en glúteo y algunos haplotipos HLA^{28,29}. Se define no respondedor a aquel individuo que tras una serie completa de vacunación frente a la Hepatitis B, a los 1-2 meses de la tercera dosis, no desarrolla HBsAc o la titulación de los mismos es inferior a 10 mUI/ml y será evaluado para determinar si es HBsAg y HBcAc positivo. Si es HBsAg y HBcAc negativos y no respondedor primario, Se debe administrar una 4ª dosis y repetir la determinación de HBsAc a los 1-2 meses. Si no se produce respuesta, se debe completar una segunda pauta de vacunación, administrando una 5ª y una 6ª dosis, y realizar nuevamente la determinación de HBsAc a los 1-2 meses de la última dosis. Estos sujetos si continúan sin desarrollar respuesta inmune, deben considerarse susceptibles a la infección por el VHB y ser advertidos de la necesidad de seguir en todo momento las precauciones estándar para prevenir el contacto, y que en caso de exposición a sangre, deben realizar profilaxis postexposición con inmunoglobulina específica o hiperinmune (HBIG), ante una fuente HBsAg positivo²⁷. En algunos estudios preliminares se están utilizando vacunas recombinantes obtenidas en células de mamíferos que sintetizan la proteína S y, también la pre-S1 y pre-S2 que pueden ayudar a la inducción de la producción de anticuerpos HBsAc en personas no respondedoras³⁰.

D) Calendario de vacunación de España

Por vez primera vez tras el acuerdo alcanzado en el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, se acuerda administrar las mismas vacunas y a las

mismas edades en toda España. La situación de España era cuanto menos extravagante y única en el mundo, con 19 calendarios según las diferentes Comunidades Autónomas, con disparidad en contenidos y cronologías, no argumentados desde el punto de vista sanitario ni social. En algunos países, pero escasos, existen algunos calendarios oficiales diferentes, pero no en la cuantía existente en España.

En abril de 2011, la Asociación Española de Vacunología (AEV) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) emitieron un documento con un fundamentado argumentario de justificaciones que deberían llevar hacia un calendario único de vacunaciones razonable. Finalmente aunque no ha recogido todas las peticiones de inclusión de determinadas vacunas, como la del neumococo, en marzo de 2013³¹ se publicó el calendario del Ministerio y del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), con la orden de comenzar la unificación nacional en enero de 2014³². En la Figura 12 se muestra el calendario común de vacunación infantil recomendado para el año 2015.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL

Calendario recomendado año 2015

VACUNACIÓN	EDAD														
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Poliomielitis		VP1	VP2	VP3			VP4								
Difteria-Tétanos-Pertussis		DTPa1	DTPa2	DTPa3			DTPa4			dTpa					Td
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3			Hib4								
Sarampión-Rubeola-Parotiditis					TV1			TV2							
Hepatitis B ^(a)	HB1 ^(a)	HB2 ^(a)		HB3 ^(a)											
Enfermedad meningocócica C ^(b)			MenC1 ^(b)		MenC2								MenC3		
Varicela ^(c)													VVZ ^(c)		
Virus del Papiloma Humano ^(d)													VPH ^(d)		
Enfermedad neumocócica ^(e)		VCN1 ^(e)	VCN2 ^(e)		VCN3 ^(e)										

^(a) En niños de madres portadoras la pauta es de 0, 1, 6 meses.

^(b) Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacuna con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

^(c) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

^(d) Vacunar solo a las niñas. La administración a los 12 años podrá hacerse efectiva hasta 2016.

^(e) Podrá hacerse efectiva hasta diciembre de 2016.

Figura 12.- Calendario común de vacunación infantil.

En el momento actual, debido a su utilidad y a su no interferencia con otras vacunas del calendario, se introduce en las pautas de vacunación infantil de los países desarrollados, incluido España, la utilización del antígeno vacunal del VHB formando parte de vacunas combinadas (hexavalentes) con otros antígenos como difteria, tétanos, pertusis acelular, polio inactivada y Hib conjugada, no alterándose la respuesta inmune específica (HBsAc) a este componente ni a ninguno de los otros. La inmunogenicidad es también similar a la hallada con la vacuna combinada de hepatitis A+B. Tampoco hay pérdida de inmunogenicidad si se aplica al mismo tiempo que las vacunas antimeningocócica conjugada C y antineumocócica conjugada 7 valente²⁰.

E) Mutantes del virus de la hepatitis B que escapan a la vacuna

La eficacia vacunal no está comprobada frente a la circunstancia excepcional de una nueva infección causada por “mutantes de escape”, frente a la que hipotéticamente no existe protección específica en los vacunados ya que pueden ser infectados por el VHB a pesar de presentar niveles de HBsAc elevados cuando entran en contacto con un VHB con la mutación³⁴.

Estos mutantes de escape alteran la especificidad del HBsAg y permiten que el virus mutante “escape” de la respuesta inmune de la vacunación. La mayoría de las cepas implicadas hasta ahora en escape a inmunidad han mostrado una sustitución puntual de glicina por arginina en la posición 587 del gen S en el aminoácido 145 del determinante antigénico “a” del HBsAg. Esta variación en la estructura del HBsAg confiere al virus una resistencia frente a los anticuerpos neutralizantes (HBsAc) generados como respuesta al HBsAg de la vacuna de la hepatitis B, pero no modifica la capacidad infectiva del virus. La cubierta proteica de los virus mutantes puede ser resistente tanto a los HBsAc inducidos por la vacuna recombinante, como a la inmunoglobulina específica frente al VHB (IGHB), aunque en menor medida³³.

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

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

Se ha encontrado en portadores españoles cepas del VHB que presentan reactividad anómala con distintos anticuerpos monoclonales HBsAc y sustituciones puntuales en las posiciones 143, 144 y 120 del HBsAg. La prevalencia de dichas variantes en la población de portadores estudiada fue del 0,9%, alcanzando un 2,3% entre los UDVP⁹. Por el momento, no se ha podido estimar la prevalencia en la población de las variantes del VHB que escapan a la vacuna, por lo que aún es difícil evaluar hasta qué punto pueden suponer una amenaza real para las actuales estrategias de prevención en cuyo caso habría que introducir modificaciones en las vacunas y determinar el tipo de mutaciones. Hasta el momento no está claro en que proporción puede estar asociado el fallo a la vacunación en los adultos sanos con los mutantes de escape³⁵.

Existen novedosas investigaciones que asocian la aparición de nuevas mutantes de escape a la vacuna con mutaciones en la HBV polimerasa, con el uso de tratamientos frente a la hepatitis crónica B con antivirales de baja barrera genética, por lo que recomiendan el tratamiento de la infección con antivirales de como el interferón alfa, tenofovir y entecavir⁵¹.

F) Efectos adversos derivados de la inmunización

El grado de seguridad de la vacunación y la ausencia de efectos secundarios son prácticamente absolutos, sin riesgo de enfermedad desmielinizante. El riesgo de reacción anafiláctica se ha estimado en 0,65/100000³⁶. Las reacciones adversas locales son transitorias y se presentan en menos del 20% de los vacunados en forma de irritación local con eritema, induración y dolor en el punto de inyección. Las reacciones generales se caracterizan por febrícula (menos del 2%), náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, cefalea, astenia, cuadro pseudogripal con artralgias y mialgias, aunque su incidencia es muy baja y se resuelven espontáneamente.

Se han comunicado algunas reacciones de hipersensibilidad (urticaria, prurito, broncoespasmo, angioedema, asma y vasculitis) probablemente debido al conservante tiomersal³⁷ que desde hace tiempo no está presente en la composición de la vacuna, debido a que en 1999 surgió en EE.UU la polémica sobre la toxicidad del tiomersal como conservante en algunas vacunas. Hasta el 2001 las formulaciones de Engerix B infantil y Recombivax HB 5mcg, contenían 25 microgramos de tiomersal, equivalente a 12,4 microgramos de mercurio, que es una cantidad superior a la ingesta de mercurio permitida por la agencia de sanidad americana (FDA). Existió una controversia respecto a la mayor incidencia de enfermedades neuronales (autismo, retraso en el lenguaje) por la inclusión de compuestos neurotóxicos como el mercurio en vacunas infantiles aunque todavía no se ha podido demostrar la relación causal, como medida preventiva los laboratorios de vacunas han eliminado el tiomersal de las vacunas de la hepatitis B.

Aunque los potenciales riesgos de este conservante han sido probablemente sobreestimados, todos los preparados actualmente disponibles en España contra la hepatitis B están libres de tiomersal, estando también ausente en los nuevos preparados de vacunas combinadas hexavalentes.

Manifestaciones más graves como eritema nudoso, uveítis, glomerulonefritis o síntomas extrahepáticos de la hepatitis B son excepcionales y podrían estar en relación con la formación de inmunocomplejos de antígeno-anticuerpo³⁸. Algunas complicaciones neurológicas como vértigo o parestesias pueden presentarse rara vez. Complicaciones del tipo del síndrome de Guillain-Barré y esclerosis múltiple han sido descritas hace décadas en postvacunados con preparados derivados de plasma, aunque la asociación nunca se estableció claramente³⁹.

G) Precauciones y contraindicaciones

Las contraindicaciones son las generales a todo este tipo de vacunas: la anafilaxia a alguno de los componentes de la vacuna, las reacciones graves a dosis previas de la vacuna y la presencia de infección con fiebre elevada son contraindicaciones para administrar la vacuna del VHB y cualquier otro tipo de vacuna.

No debe administrarse a recién nacidos prematuros de menos de 2.000 gramos y, hasta que alcancen tal peso, debe esperarse, salvo que sean hijos de madres portadoras del HBsAg.

La inmunización no está contraindicada en mujeres embarazadas con alto riesgo de contraer la infección, ya que la vacuna recombinante sintetizada por ingeniería genética contiene partículas de HBsAg no infectivo⁴⁰. Por el contrario, la infección materna por el VHB durante el embarazo y, sobre todo, en el último trimestre, puede producir enfermedad grave de la madre y conlleva un alto riesgo de transmisión vertical al feto o al recién nacido el cual tendrá una alta probabilidad de padecer hepatitis crónica por virus B en el futuro.

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

1.7. RIESGO OCUPACIONAL EN TRABAJADORES SANITARIOS

1.7.1. La hepatitis B como enfermedad profesional

La Hepatitis B está incluida en la lista de enfermedades profesionales y en el registro y notificación de accidentes del trabajo y enfermedades profesionales en el año 2002 por la Organización Internacional del Trabajo en la 90ª reunión de la Conferencia Internacional del Trabajo⁴¹.(Figura 13)

De acuerdo con el Protocolo de 2002 del Convenio sobre seguridad y salud de los trabajadores, 1981, la expresión «enfermedad profesional» designa toda enfermedad contraída por la exposición a factores de riesgo que resulte de la actividad laboral. Esta lista fue revisada en el año 2009 quedando incluida en dos apartados diferenciados, como productor de enfermedad y como inductor de cáncer profesional.

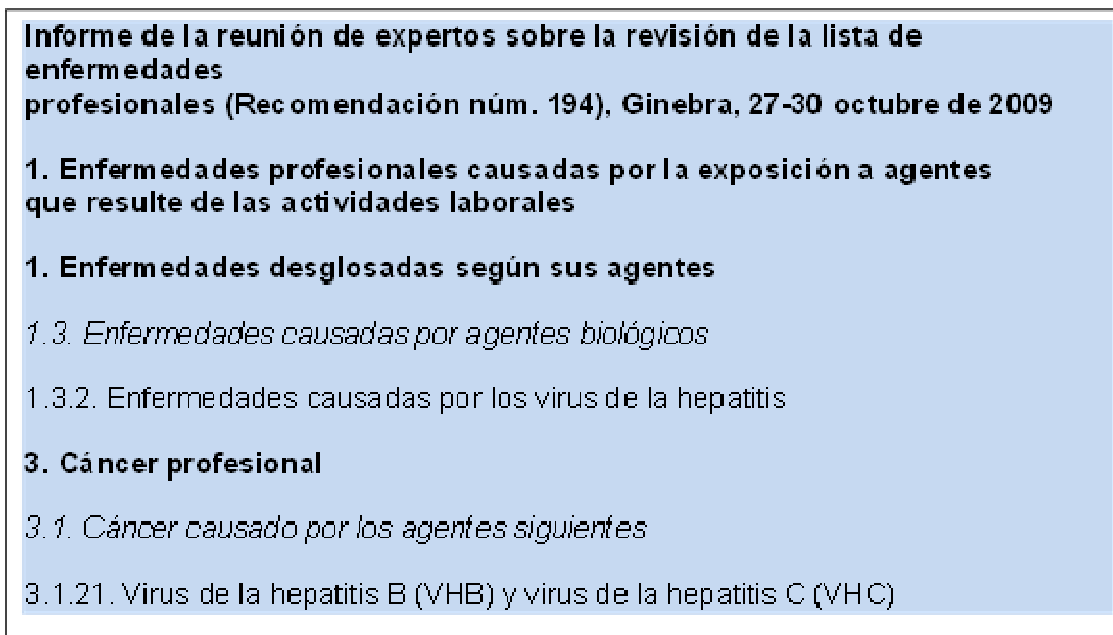


Figura 13.- La hepatitis B en la lista de Enfermedades Profesionales.

En España, es en el Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, en el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social donde aparece la Hepatitis B y se establecen criterios para su notificación y registro⁴². Tras un amplio proceso de diálogo, las partes firmantes de la declaración indicada suscribieron el día 13 de julio de 2006 un Acuerdo sobre medidas en materia de Seguridad Social, entre las cuales se incluye la aprobación de una nueva lista de enfermedades profesionales que, siguiendo la Recomendación 2003/670/CE de la Comisión, de 19 de septiembre de 2003, relativa a la lista europea de enfermedades profesionales, adecue la lista vigente a la realidad productiva actual, así como a los nuevos procesos productivos y de organización. Asimismo, se acordó modificar el sistema de notificación y registro, con la finalidad de hacer aflorar enfermedades profesionales ocultas y evitar la infradeclaración de tales enfermedades.

Era necesaria la actualización del cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social, ya que hay que tener en cuenta que el que estaba en

vigor fue aprobado por el Real Decreto 1995/1978, de 12 de mayo⁴³. Dentro de este cuadro no se especifica directamente la infección por VIH, VHB y VHC sino que se engloba a nivel general con el resto de enfermedades infecciosas causadas por el trabajo sanitario. (Figura 14)

ANEXO 1. GRUPO 3. CUADRO DE ENFERMEDADES PROFESIONALES (CODIFICACIÓN)	
Grupo 3.	Enfermedades profesionales provocadas por agentes biológicos.
Agente A. Subagente 01.	Enfermedades infecciosas causadas por el trabajo de las personas que se ocupan de la prevención, asistencia médica y actividades en las que se ha probado un riesgo de infección (excluidos aquellos microorganismos incluidos en el grupo 1 del R.D. 664/1997, de 12 de mayo regulador de la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo).
Actividad 01 Código 3A0101	Personal sanitario.
Actividad 02 Código 3A0102	Personal sanitario y auxiliar de instituciones cerradas.
Actividad 03 Código 3A0103	Personal de laboratorio.
Actividad 04 Código 3A0104	Personal no sanitario, trabajadores de centros asistenciales o de cuidados de enfermos, tanto en ambulatorios como en instituciones cerradas o a domicilio.
Actividad 05 Código 3A0105	Trabajadores de laboratorios de investigación o análisis clínicos.
Actividad 06 Código 3A0106	Trabajos de toma, manipulación o empleo de sangre humana o sus derivados.
Actividad 07 Código 3A0107	Odontólogos.
Actividad 08 Código 3A0108	Personal de auxilio.
Actividad 09 Código 3A0109	Trabajadores de centros penitenciarios.
Actividad 10 Código 3A0110	Personal de orden público.

Figura 14.- Codificación de las enfermedades profesionales en el Real Decreto 1299/2006

Más tarde quedó elaborada la Resolución de 13 de mayo de 2013, de la Secretaría de Estado de la Seguridad Social, por la que se establece el Plan general de actividades preventivas de la Seguridad Social, a aplicar por las mutuas de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales de la Seguridad Social en la planificación de sus actividades para el año 2013⁴⁴.

Las enfermedades profesionales se comunicarán o tramitarán, en el ámbito de la Seguridad Social, por medio del parte electrónico de enfermedad profesional a través

del sistema de alerta de CEPROSS. Este sistema es una aplicación digital en el cual personas con autorización de acceso elaboran y transmiten partes de enfermedad profesional según diferentes normas y en función de su perfil de usuario podrá transmitir y/o obtener información sobre el contenido del parte de enfermedad profesional. Todo ello queda regido según los preceptos establecidos en la Orden TAS 1/2007, de 2 de enero, por la que se establece el modelo de parte de enfermedad profesional, se dictan pautas para su elaboración y transmisión y se crea el correspondiente fichero de datos personales.

1.7.2. Importancia de la vacunación frente al VHB en personal sanitario

Trabajador sanitario es cualquier persona que desarrolle su actividad en contacto directo con pacientes, fluidos corporales, tejidos, órganos, cultivos celulares, o con aparatos o equipos o superficies que puedan estar contaminados. Se incluyen el personal médico, el personal de enfermería, auxiliar y técnico, dentistas, higienistas dentales, celadores y farmacéuticos, entre otros. También se consideran a efectos de este protocolo los limpiadores, estudiantes, sacerdotes y colaboradores voluntarios que trabajan, con o sin retribución, en hospitales, consultas, laboratorios o en atención domiciliaria de pacientes.

El VHB es el principal agente infeccioso asociado al riesgo ocupacional en los trabajadores sanitarios dada su prevalencia en la población atendida y su contagiosidad. Entre los virus de transmisión parenteral, el VHB es el que con más facilidad se puede transmitir²⁷ a consecuencia de una exposición accidental. Después de una sola exposición por pinchazo con aguja, si el caso fuente es portador del HBeAg y del HBsAg, el riesgo de padecer una hepatitis clínica tras un accidente percutáneo es de un 22-31% y de un 37-62% de desarrollar alguna evidencia serológica de infección. Si el caso fuente presenta HBsAg pero es negativo para HBeAg, el riesgo de padecer una hepatitis clínica tras un accidente percutáneo es de un 1-6% y de un 23-37% de desarrollar alguna evidencia serológica de infección⁴⁵.

La introducción del programa de vacunación con preparados vacunales frente al VHB obtenidos por ingeniería genética desde 1986, ha demostrado ser eficaz en la protección y coste-efectiva.

Los estudios seroepidemiológicos efectuados antes de la generalización de la vacuna de la hepatitis B mostraron porcentajes de prevalencia del HBsAg y de marcadores de infección pasada en el personal hospitalario significativamente más elevados que en la población general, aunque el uso extendido de la vacuna ha disminuido considerablemente la morbimortalidad en los trabajadores de la salud.

En 1985, los CDC estimaron el riesgo anual de infección por el VHB para el personal sanitario con mayor actividad asistencial en 0,6-2%. Desde entonces la incidencia ha disminuido considerablemente, debido a la instauración de las Precauciones Estándares, la educación sanitaria de los mecanismos de la transmisión y la vacuna. La prevalencia de infección está relacionada con el número de años de actividad profesional y con la especialidad o técnica desarrollada, así como con el grado de difusión del VHB en la población general del área geográfica⁴⁶.

Esa prevalencia es directamente proporcional al grado de contacto con sangre y fluidos orgánicos y a la frecuencia de exposiciones accidentales por vía percutánea o por contacto cutáneo-mucoso. Por ello, todos los trabajadores que desarrollen tareas que impliquen este tipo de contacto deben estar vacunados, preferiblemente mientras se encuentren en periodo de formación (estudiantes), pues además en este colectivo la respuesta inmunitaria es excelente.

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

- El primero y más importante es que entre un 5 y un 10% de las personas vacunadas no desarrollan títulos de anticuerpos protectores tras completar correctamente la pauta. En aquellos que no responden se recomienda la revacunación con tres nuevas dosis. Se recomienda la determinación de la serología después de administrar la vacuna para documentar el desarrollo de HBsAc. Es necesario que los trabajadores de la salud sepan que no han tenido una seroconversión tras la primovacunación y que siguen siendo susceptibles a la infección por el VHB, por lo que deberían recibir inmunoglobulina sérica hiperinmune ante eventuales exposiciones biológicas²⁹.

- Además, una proporción relativamente elevada de sanitarios no se vacuna por razones diversas. Se supone que esta limitación desaparecerá en unos años, cuando inicien su actividad profesional los que han sido vacunados en edad pediátrica.

1.7.3. Situación especial del trabajador sanitario: dosis booster y seguimiento serológico

Es cierto que la vacunación estándar permite, en la gran mayoría de los casos, un título de anti-HBs protector >10 mUI/ml. La mayor parte de los estudios realizados y de los diferentes órganos estatales encargados de la vigilancia de la salud no recomiendan el uso de una dosis booster, dosis de recuerdo o medición de anticuerpos protectores postvacunales de forma sistemática en la población general. Sin embargo, debido a que la duración efectiva de la memoria inmunológica no es conocida del todo todavía, las recomendaciones en el seguimiento postvacunal en el personal altamente expuesto han sido dispares: desde no realizar seguimiento hasta realizar tests serológicos postvacunales (título de HBsAc) de manera regular y el uso de dosis de recuerdo.

En los sujetos no protegidos tras la vacunación primaria, la dosis de refuerzo ha demostrado ser efectiva. Pero el procedimiento más adecuado para su utilización en función del título de HBsAc alcanzado no está bien establecido. Se recomienda el test postvacunal y la monitorización serológica periódica únicamente en determinados grupos de riesgo, fundamentalmente en personal sanitario y en personas inmunodeprimidas⁴⁷.

The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) es un Comité y órgano consultivo de expertos permanente independiente de la Secretaría de salud del Reino Unido. JCVI surgió en 1963 originalmente como un grupo asesor para la inmunización contra la poliomielitis, pero a partir de 1977 legalmente quedó bajo el sistema nacional de salud del Reino Unido (NHS) al convertirse en un comité asesor permanente, "para asesorar los secretarios de estado para la salud, Escocia, Gales e Irlanda del Norte en lo relativo a las enfermedades transmisibles, prevenibles y potencialmente prevenibles por inmunización." El órgano asesor público que hace recomendaciones al Gobierno británico sobre los calendarios de vacunación obligatoria y la seguridad de las vacunas

mediante programas que demuestren ser coste-efectivos. Este comité declara que aunque los niveles de 10mUI/mL o más son generalmente aceptados como suficientes para proteger contra la infección, no consideran que los ensayos realizados sean particularmente específicos en determinar los niveles inferiores, y consideran que niveles de HBsAc de 100mUI/ml proporcionan una mayor confianza. Por lo que recomiendan en personal de riesgo, que respondedores con los niveles de anti-HBs de 10 a 100mUI/ml deban recibir una dosis adicional de la vacuna⁴⁸.

Además, en personas con riesgo de exposición laboral, en particular los trabajadores sanitarios y de laboratorio, los títulos de anticuerpos deben ser revisados uno a cuatro meses después de la finalización de un ciclo primario de la vacuna. Legalmente se considera que los trabajadores tienen el derecho de saber si están o no protegidos y se valora que dicha información pues permite tomar decisiones adecuadas en lo relativo a una profilaxis posterior a la exposición después de la exposición conocida o sospechada al virus⁴⁸.

Un estudio reciente y más optimista plantea evidencias de que en individuos sanos la memoria inmunitaria específica para el HBsAg tendría capacidad para responder ante la infección incluso en aquellos sujetos que muestran disminución o desaparición de HBsAc, es decir que la persistencia de estos anticuerpos en una concentración de mayor de 10mUI/ml no sería necesaria para la protección porque es la memoria inmunológica la que importa. Sin embargo este mismo estudio concluye que la pregunta que queda por responder es cuánto tiempo dura esta memoria inmunológica a lo largo de los años y que existen datos que confirman que esto dependerá de la potencia de la respuesta inmune inicial de cada sujeto a la vacunación primaria y plantean el seguimiento de las cohortes vacunadas pasados 20 años en sujetos sexualmente activos o potencialmente expuestos a la infección por el virus de la hepatitis B⁴⁹.

Respecto a esta cuestión, encontramos un artículo publicado en el Journal of Hepatology, en el cual se describe un caso bien documentado de una infección de hepatitis B aguda en un sujeto trabajador de la salud, que recibió cinco vacunas contra la hepatitis B⁵⁰. Aunque su respuesta inicial a la vacunación fue moderada, llegando a negativizarse en 2 ocasiones, finalmente alcanzó un excelente nivel de anticuerpos de superficie de la hepatitis B, en respuesta a una vacunación de refuerzo con una vacuna de ADN recombinante. Sin embargo 14 años después de esta vacuna de refuerzo desarrolló una hepatitis aguda en toda regla debido a una infección por el

VHB. Un análisis del ADN viral mostro que no se trataba de ninguna cepa de VHB mutante. El artículo concluye que los trabajadores de salud cuya respuesta a la vacunación inicial contra la hepatitis B es moderada o pobre, podrían ser vulnerables a infección por el virus de la hepatitis B en el futuro.

La correlación generalmente aceptada de la inmunidad a largo plazo después de una respuesta adecuada de la vacuna no tiene porque ser cierta para cada individuo, ya que muchos trabajadores sanitarios han recibido su última vacuna frente al VHB hace más de diez años. Sería aconsejable entonces la revacunación de los trabajadores de la salud con una mala inicial respuesta de vacunación de HB o en intervalos largos de tiempo (por ejemplo, 10 años), vigilando un adecuado nivel de anticuerpos que asegure la prevención de la transmisión del VHB en el entorno médico.

1.8. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON HEPATITIS B

En los pacientes con hepatitis aguda sólo se realizarán tratamientos de urgencia, efectuando un estudio hematológico previo en caso de cirugía. Además se deben intensificar las medidas de protección y asepsia, para minimizar el riesgo de transmisión. Las tres grandes complicaciones que nos podemos encontrar en nuestra consulta son: el riesgo de contagio hacia el personal sanitario, así como, en forma de infección cruzada, para el resto de pacientes. La posibilidad de hemorragias en los casos de lesión hepática importante y una alteración del metabolismo en el que esta implicado en hígado (metabolismo de fármacos y riesgo de toxicidad).

El tratamiento dental debe comenzar por identificar a los pacientes portadores de hepatitis vírica por VHB, VHC, VHD, ya que son los más potencialmente infecciosos. Un dato alarmante es que un amplio porcentaje de pacientes portadores, principalmente por VHB o VHC, no son conocedores de haberla padecido y por tanto de ser o poder ser portadores del virus. Esto puede ser debido a que en muchas ocasiones estos cuadros cursan de forma leve, subclínica no icterica, aparentando simples resfriados. Por ello debemos remarcar una vez más la importancia de la realización de una exhaustiva historia clínica a la que adjuntaremos un completo cuestionario de salud, con los antecedentes patológicos, enfermedades actuales, medicación y posibles alergias del paciente afecto de alguna hepatopatía.

Ante la sospecha o presencia de un paciente con patología hepática debemos remitir o consultar con el médico especialista. Se realizará un estudio de los marcadores

hepáticos y un completo chequeo médico del estado actual de su enfermedad, las posibles alteraciones secundarias a la hepatopatía (inmunodeficiencia, insuficiencia renal y hemorragias), su medicación y la posible interacción con fármacos de prescripción odontológica.

1.8.1. Prevención de la infección cruzada

Todos los pacientes que acudan a la clínica deben ser tratados como potencialmente infecciosos. La American Dental Association (ADA) y los Centers for Diseases Control (CDC) recomiendan su tratamiento bajo las medidas de precaución universales, considerando que estos pacientes y los trabajadores de las consultas dentales están expuestos a una gran variedad de microorganismos, a través de la sangre, las secreciones respiratorias y bucales.

El riesgo de transmisión del VHB es del 6-30 por ciento y el del VHC oscila entre el 1-3 por ciento.

La OSHA (Occupational Safety and Health Administration) exige la vacunación sin costo de todos los empleados que puedan estar expuestos a sangre y otros materiales infecciosos y es recomendable que aquellas personas incluidas dentro del personal de riesgo que han recibido la vacuna se sometan a una confirmación serológica del estado de sus títulos de anticuerpos, ya que la inmunidad y la necesidad de dosis de recuerdo estipulada en 10 años siguen siendo inciertas⁵².

Es llamativo el hecho de que no exista en España y en otros países de la Unión Europea como Holanda⁵³, una adecuada conciencia del riesgo de infecciones transmitidas por la sangre entre los dentistas sus asistentes y los pacientes. Esto es debido a que al igual que en los países bajos, la mayoría de los dentistas trabajan en consultorios privados propios. El riesgo de accidentes de exposición a la sangre para trabajadores de la salud en los hospitales públicos y privados es generalmente conocido, pero se sabe menos acerca del índice de éste riesgo en consultas dentales.

Esto en parte es debido a que se han promovido escasos protocolos o programas de calidad y seguridad del tratamiento dental que llevan a cabo, así como la existencia de pocos centros de asesoramiento a nivel nacional destinados a registrar los incidentes que puedan surgir en el ejercicio de la profesión, sobre todo en el ámbito privado y provea de medidas de prevención y profilaxis postexposición si ello fuera necesario

con eficacia y prontitud. Se sospecha que la mayoría de los profesionales de este sector termina no buscando atención médica ante un pequeño incidente desconociendo el hecho de que un minúsculo inoculo puede dar lugar al desarrollo de una infección.

1.8.2. Protocolos de actuación en España para Odontólogos ante accidentes biológicos.

La asistencia dental presente en España unas características que la diferencian de las otras profesiones sanitarias. Esto se debe a que la mayor parte de la asistencia se realiza en consultas privadas individuales, lo cual hace que le profesional esté aislado y sobre él recaigan las responsabilidades de atención, gestión administrativa y del personal, control de existencias, mantenimiento y esterilización de los materiales, control de citas, eliminación de residuos, etc.

Para realizar sus funciones necesitan gran variedad de equipos y materiales, por lo que están expuestos a sufrir accidentes y a entrar en contacto con diversos agentes infecciosos. Las nuevas tecnologías, con aparatos y materiales cada vez más sofisticados, han variado los riesgos de estos profesionales.

Dentro del colectivo de trabajadores dentales se encuentran los estomatólogos, odontólogos, protésicos, higienistas y auxiliares, y aunque la mayor parte de los riesgos son comunes a todo el colectivo, existen también problemas específicos en cada categoría profesional y lugar de trabajo, clínica dental, laboratorio de prótesis, etc.

Para los Odontólogos existe un Protocolo de agentes contaminantes productores de enfermedades transmisibles, regido principalmente por la siguiente normativa. (Figura 15)

NORMATIVA APLICABLE

Referencias Legislativas generales

- Ley 10/1986, de 17 de marzo, que regula la profesión de Odontólogo y Estomatólogo, Protésico e Higienista dental. (BOE núm. 68 de 20 de marzo).
- Real Decreto 1594/1994, de 15 de julio, por el que se desarrolla lo previsto en la Ley 10/1986, que regula la profesión de Odontólogo, Protésico e Higienista Dental (BOE núm.215 de 8 de septiembre de 1994).
- Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias (BOE núm. 280 de 22 de noviembre de 2003).

Figura 15.- Normativa Odontólogos y profesiones sanitarias.

Respecto a la Hepatitis B como agente biológico el protocolo se especifica de la siguiente forma: Figura 16

Hepatitis B: El virus es muy estable en los fluidos orgánicos, por lo que puede transmitirse por aerosoles, y es también estable en el ambiente, por lo que después de atender a un paciente VHB positivo, debe considerarse que la clínica dental está contaminada.

Los profesionales dentales están expuestos al VHB con elevada frecuencia, por lo que está considerada como enfermedad profesional del personal sanitario desde 1978. Para los profesionales odontológicos es el riesgo profesional de tipo infeccioso más importante. La prevalencia de hepatitis B en este colectivo es de 3 a 10 veces superior al del resto de la población.

También es un riesgo para los pacientes que pueden adquirir la infección, tanto a partir del profesional infectado, como a partir de otros pacientes, a través de instrumentos contaminados.

La transmisión del VHB en la práctica odontológica se convierte en un importante problema de salud pública que exige la adopción de medidas preventivas universales con todos los pacientes.

En pacientes positivos, o en grupos de alto riesgo, es conveniente el empleo de piezas de mano de baja velocidad sin refrigeración y esterilizables, sistemas de aspiración de alta velocidad y métodos tradicionales de limpieza con curetas, ya que la alta velocidad y los ultrasonidos pueden contribuir a la formación de aerosoles conteniendo sangre.

Figura 16.-Hepatitis B en el Protocolo de agentes contaminantes.

También existe un protocolo elaborado en la Facultad de Odontología de Granada en el caso de que un estudiante en prácticas sufra un accidente-incidente biológico con el fin de que quede registrado y se pueda llevar un posterior seguimiento. De esta manera se informa al estudiante adecuadamente que pasos ha de seguir para obtener una adecuada atención sanitaria. Dicho protocolo es el siguiente: (Protocolo 1)



PROTOCOLO A SEGUIR EN CASO DE ACCIDENTE/INCIDENTE DURANTE EL DESARROLLO DE LAS PRÁCTICAS EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

En caso de producirse algún accidente/incidente durante la realización de las prácticas en las dependencias de la Facultad de Odontología, se actuará de acuerdo con las siguientes indicaciones:

1. El/la estudiante que haya sufrido un accidente o incidente cumplimentará el **formulario de Notificación de accidente/incidente en prácticas de Odontología** que se encuentra a su disposición en las Clínicas de la Facultad, en la Conserjería, en la Secretaría y en la página web de la Facultad, pudiendo descargarse del siguiente enlace: http://odontologia.ugr.es/pages/solicitudes_impresos
2. En dicho formulario se describirán los hechos, así como las circunstancias concretas que hayan concurrido y, en su caso, si había algún testigo. Tanto el/la profesor/a responsable de las prácticas como el/la alumno/a afectado/a, deberán firmar el formulario. No cumplimente los espacios sombreados.
3. Del formulario cumplimentado se sacarán dos copias. (El original será remitido al Servicio de Prevención de Riesgos Laborales de la UGR; una copia quedará depositada en el Centro y la otra copia se le entregará al/la interesado/a).
4. Si el accidente/incidente se produce durante el **turno de mañana**, la Secretaría de la Facultad facilitará al estudiante afectado/a (siempre que sea menor de 28 años) un **informe** de que se dispone **del Seguro Escolar**, previa comprobación de que ha abonado las correspondientes tasas de matrícula. En el caso de mayores de 28 años, se entregará una **credencial** de que se es **estudiante** de la Facultad. Si se produce durante el **turno de tarde**, será el Servicio de Admisión de Pacientes quien facilite los documentos pertinentes.
5. A continuación, el/la estudiante con los documentos anteriormente mencionados, y el/la paciente implicado/a, deberán dirigirse a los lugares indicados a continuación:

TURNO DE MAÑANA	TURNO DE TARDE
<p>Consulta del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario "San Cecilio". Entrada antigua del hospital por la C/ Guirado Gea, en la 1ª planta. Horario: 9:30 a 13:30 horas.</p> <p>Por favor, avisar previamente a los teléfonos: 958 023607 // 958 023031</p>	<p>Acudir a los Servicios de Urgencia de los centros sanitarios de la ciudad.</p>

Respecto a la Hepatitis B como enfermedad de declaración obligatoria existe también para odontólogos un protocolo a través del cual como profesionales sanitarios vienen obligados a declarar al Sistema de Vigilancia Epidemiológico de Andalucía, los casos de urgencia, con la finalidad de desarrollar y evaluar las medidas de salud pública tendentes al control de las mismas en la Comunidad de Andalucía. Dicho protocolo viene regido por la siguiente legislación: (Figura 17)

PROTOCOLO PARA LA NOTIFICACIÓN DE ENFERMADES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA EN LA CLÍNICA DENTAL

LEGISLACIÓN

- Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. (BOE 21 de 24 de enero de 1996).
- Decreto 66/1996, de 13 de febrero, por el que se constituye, en la Comunidad Autónoma de Andalucía, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica y se determinan normas sobre el mismo (BOJA num. 35 de 19 de marzo de 1996).
- Orden de 19 de diciembre de 1996, por la que se desarrolla el Sistema de Vigilancia Epidemiológica en la Comunidad Autónoma de Andalucía y se establece la relación de enfermedades de declaración obligatoria (BOJA num. 97 de 9 de enero de 1997).
- Orden de 17 de junio de 2002, por la que se modifica la de 19 de diciembre de 1996, por la que se desarrolla el Sistema de Vigilancia Epidemiológica en la Comunidad Autónoma de Andalucía y se establece la relación de enfermedades de declaración obligatoria (BOJA núm. 83 de 16 de julio de 2002).
- Orden de 11 de diciembre de 2008, por la que se modifica la Orden de 19 de diciembre de 1996, por la que se desarrolla el Sistema de Vigilancia Epidemiológica en la Comunidad Autónoma de Andalucía y se establece la relación de enfermedades de declaración obligatoria (BOJA num. 4 de 8 de enero de 2009).

Figura 17.- Extracto del protocolo de notificación de enfermedades de declaración obligatoria para Odontólogos.

1.8.3. El Servicio de Medicina Preventiva ante el VHB.

Los Servicios de Medicina Preventiva (Unidad de Salud Laboral) en los hospitales o por la Unidades Médicas del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales en otros centros donde éstos existan llevan a cabo elaboran y dirigen programas de inmunización frente al VHB para los trabajadores.

Los datos de la vacunación quedarán asentados en la documentación oportuna y se informa por escrito al trabajador. En todo caso, la vacunación, para prevenir el riesgo laboral, será ofrecida gratuitamente.

Los objetivos del Programa de Vacunación del VHB son:

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

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

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

Actualmente los CDC recomiendan que al personal sanitario con alto riesgo de contagio se le deba realizar un control postvacunal para verificar la protección. A través del conocimiento de los factores de mala respuesta, se lleva a cabo la identificación de las personas con menos probabilidades de respuesta debido a sus factores de riesgo y estos serían susceptibles de control o incluso de recibir una dosis extra directamente. Esta estrategia podría reducir los costes derivados de la vacunación^{54,55}.

A) Actuación ante exposición ocupacional al VHB

Si un odontólogo o estudiante en prácticas sufre un accidente con salpicaduras a piel no integra o lesión percutánea o permucosa por agujas u objetos punzantes en contacto con sangre o líquidos biológicos de fuente positiva o desconocida respecto del HBsAg, está indicada la profilaxis frente al VHB.

Se recomienda en inicio:

- lavado con agua y jabón;
- dejar fluir la sangre;
- desinfectar la herida con un antiséptico (povidona yodada, gluconato de clorhexidina);
- cubrir con un apósito impermeable. En salpicaduras a mucosas (conjuntiva, etc...) se recomienda lavado con agua abundante o suero fisiológico durante varios minutos. En ningún caso se aplicarán agentes cáusticos.

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

La fuente es aquel medio, vivo o no, cuya sangre o fluido corporal está potencialmente infectado por algún virus de transmisión sanguínea y que por tanto podría transmitir dicha infección a la persona expuesta.

Realizar si es posible serología frente al VHB a la fuente de exposición. En el caso en el que el accidentado desconozca su nivel inmunitario, este debe verificarse midiendo los títulos de HBsAc y actuar dependiendo del resultado⁵⁶.

- ✓ Si la fuente es HBsAg negativa no es necesaria ninguna actuación en el caso de que el accidentado este vacunado y tenga un nivel adecuado de HBsAc.
- ✓ Si la fuente es HBsAg positiva o desconocida y el accidentado no está vacunado, o la vacunación fue incompleta o lo está, pero la respuesta fue ineficaz (<10 mUI/ml de HBsAc) tras una vacunación completa: se administrará una dosis de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis-B (0,06 ml/Kg vía IM), antes de las veinticuatro horas o lo más rápidamente posible, y una primera dosis de vacuna en el mismo momento o dentro de los siete días siguientes a la exposición, en un lugar diferente del cuerpo. Posteriormente se proseguirá con el calendario vacunal. Si el accidentado es seronegativo para HbsAc tras

dos vacunaciones completas frente al VHB será necesario administrar 2 dosis de IGHB separadas por un mes.

- ✓ Si el trabajador está vacunado y tiene niveles protectores de anticuerpos, no está indicada la profilaxis postexposición.

Estas y otras situaciones posibles quedan expuestas en la tabla 3 donde se resume el algoritmo a seguir:

Tabla 3.-Profilaxis postexposición (PPE) ocupacional y no ocupacional al VHB

Serología VHB de la fuente de exposición	Actuación frente a la persona expuesta			
	No vacunados del VHB o vacunación incompleta	Vacunación completa del VHB		
		Determinar HBsAc (2)		
		Respuesta adecuada: HBsAc ≥ 10 mUI/ml	Respuesta inadecuada: HBsAc < 10 mUI/ml	
Fuente HBsAg + o desconocida	Administrar 1 dosis de IGHB (3) + Serie completa de vacunación o completar vacunación del VHB, según corresponda (4)	Protegido: No precisa PPE	Con 2 series completas de vacuna VHB	Con 1 serie completa de vacuna VHB
			Administrar 2 dosis de IGHB separadas 1 mes (3)	Administrar 1 dosis de IGHB (3) + Completar nueva serie de vacunación del VHB (4)
Fuente HBsAg negativa	Serie completa de vacunación o completar vacunación del VHB, según corresponda (4)	Protegido: No precisa PPE	No precisa ninguna intervención	Administrar una dosis adicional de vacuna VHB (5)

(1) Exposición percutánea, mucosa o piel no íntegra a sangre, fluidos o tejidos corporales con sangre visible, otros fluidos corporales potencialmente infecciosos (secreciones vaginales, semen y

líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, pericárdico, peritoneal y amniótico) y muestras de laboratorio que contienen virus, exposición sexual y víctima de asalto o abuso sexual.

- (2) Lo más rápido posible para no retrasar el inicio de la profilaxis
- (3) IGHB: Inmunoglobulina de la Hepatitis B; Dosis de 0.06 ml/kg (12-20 UI/kg) por vía intramuscular. Se debe administrar lo antes posible después de la exposición, preferiblemente en las primeras 24 horas. No se ha demostrado su eficacia si se administra después de 7 días de la exposición.
- (4) La dosis de vacuna se debe de administrar lo antes posible después de la exposición, preferiblemente en las primeras 24 horas. Se puede administrar simultáneamente con la IGHB en sitios separados (la vacuna siempre en el músculo deltoides)
- (5) Repetir HBsAc 1-2 meses después. Si <10, completar otra serie de vacunación.



OBJETIVOS

Los objetivos que nos hemos planteado con el presente trabajo han sido:

1. Valorar la eficacia de la vacunación obligatoria de la hepatitis B en los estudiantes de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada midiendo los niveles de HBsAc en suero.
2. Estudiar si las variables edad, género, cumplimiento del calendario vacunal obligatorio, índice de masa corporal, consumo de alcohol, hábito tabáquico, consumo habitual de fármacos y recidivas de herpes labial son factores que puede influir en la respuesta inmunológica a la vacuna frente al VHB.
3. Analizar el comportamiento de los anticuerpos protectores frente al virus de la hepatitis B (HBsAc) tras la revacunación completa, o tras administrar una dosis de recuerdo en aquellos estudiantes que lo requieran.
4. Estudiar si las variables edad, sexo, índice de masa corporal, consumo de alcohol, hábito tabáquico, consumo habitual de fármacos y recidivas de herpes labial son factores que pueden influir en la respuesta inmunológica frente al VHB tras la aplicación del protocolo establecido.
5. Analizar los factores epidemiológicos que influyen en la respuesta inmunitaria en los sujetos susceptibles de modificar su situación inmunológica.
6. Evaluar si tras administrar una revacunación completa o una dosis de refuerzo se produce un efecto booster en los niveles de HBsAc.



PACIENTES Y MÉTODOS

3. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio diseñado es de tipo observacional y analítico, realizándose un seguimiento serológico de HBsAc de forma prospectiva en una cohorte de estudiantes de odontología.

3. 2. POBLACIÓN ESTUDIADA

El estudio se ha realizado en los estudiantes de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada, que en el ejercicio de su actividad profesional como sanitarios tienen un alto riesgo de contacto con el virus de la Hepatitis B.

Desde el año 2007 hasta el 2011, al comienzo del año académico y previa autorización del Decano de la Facultad, a los alumnos que iniciaban 2º curso se les informaba adecuadamente de la importancia de estar protegido frente a la infección por el virus de la hepatitis B para ejercer su profesión, y se les explicaba el diseño del estudio planteado para que participaran de forma voluntaria y desinteresada aquellos alumnos que quisieran. La muestra se ha elegido de forma no probabilística.

La investigación se ha desarrollado durante 5 cursos académicos, finalizando en el año 2014. Han participado un total de 359 estudiantes de 5 promociones diferentes, todos se ofrecieron voluntariamente y dieron su consentimiento por escrito.

Conforme a la actual normativa, en concreto, el art. 5 de la Ley 14/2007 de investigación biomédica, se garantizó la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales a lo largo de la investigación de forma que no fuera posible la identificación de los mismos en la lectura del estudio resultante.

La edad media de los participantes fue de 20,09 años con una desviación típica de 3,26, destacamos que el 94,4% de los participantes tenían una edad igual o inferior a 23 años siendo la más frecuente de 19 años (72,1%). En la distribución por géneros 260 eran mujeres (72,4%) y 99 eran hombres (27,6%).

3. 3. RECOGIDA DE DATOS

Tras la charla informativa que se impartía a los alumnos sobre el potencial riesgo de infección por el VHB, los alumnos que estaban interesados en participar en el estudio,

eran citados en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Odontología, y con todos ellos se siguió el siguiente protocolo:

- Leyeron y posteriormente firmaron un documento de consentimiento informado en el cual autorizaban su inclusión en el estudio y permitían evaluar su situación inmunitaria. (Anexo 1)
- Rellenaron una encuesta en la que se les preguntaba sobre diferentes hábitos como el tabáquico y el consumo de alcohol, además de frecuencia de recidivas de herpes labial, y toma habitual de medicamentos. Asimismo se les preguntaba si habían seguido el calendario vacunal oficial español. Se adjunta el modelo de encuesta. (Anexo 2)
- Cumplimentaron una ficha en el Departamento de Microbiología de la Facultad, en la que se recogieron datos afiliación (Nombre, DNI /pasaporte, nacionalidad, teléfono y dirección de correo electrónico). En la misma, posteriormente se reflejaban los resultados basales, las fechas de los diferentes controles realizados, los resultados obtenidos a lo largo del estudio, las fechas de revacunación de cada una de las dosis administradas de aquellos que lo requirieran, las fecha de las dosis de recuerdo si fueron administradas, el lote (en previsión de posibles reacciones adversas), y la fecha de cada control postvacunal.
- Se realizó por parte del personal de enfermería del Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Odontología, la extracción de sangre por venopunción, que fue depositada en tubos contenedores diseñados para este fin, con un activador de la coagulación aplicado por aspersion en la pared y un gel que permite que tras la retracción del coagulo y la centrifugación del mismo se produzca la separación del suero y el tubo se pueda invertir para el transporte sin correr el riesgo de que las células se vuelvan a mezclar. Todos los tubos fueron numerados y registrados, y posteriormente conservados en un refrigerador para mantenerlos en condiciones óptimas hasta su traslado posterior para su análisis en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

ANEXO I: Consentimiento Informado



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA.

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA

ESTUDIO DE LA PROTECCIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) EN LOS ESTUDIANTES DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Todo el personal sanitario, incluidos los estudiantes de Odontología, se considera personal de riesgo de contraer la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). A pesar de que la mayoría del alumnado está vacunado frente a la Hepatitis B, se han detectado casos en los que algunos estudiantes no tienen títulos protectores de anticuerpos, y por lo tanto no tienen inmunidad frente al VHB, lo que supone un evidente riesgo de contagio cuando realicen prácticas clínicas sobre pacientes potencialmente infectantes.

Por ello se le va a realizar un estudio para determinar sus niveles de anticuerpos frente al VHB y en función de los mismos establecer que estudiantes de esta facultad no están correctamente vacunados o no han respondido adecuadamente a la vacuna. Los resultados se informaran al interesado de forma privada y se les indicara la pauta a seguir para que estén correctamente protegidos frente a la infección por el VHB (30 veces más contagioso que el VIH ante una sola inoculación).

Se le garantiza el tratamiento confidencial de los datos personales a lo largo de la investigación y la protección de la intimidad personal

ACEPTO

RECHAZO

Que el Servicio de Microbiología evalúe mi situación inmunitaria frente a la hepatitis B mediante la determinación de anticuerpos y me indique la pauta a seguir (vacunación, control seguimiento...etc.)

Firmado

ANEXO II: Encuesta



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA.

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA

ENCUESTA A REALIZAR PARA LOS ALUMNOS A LOS QUE SE LES VA A VALORAR LOS NIVELES DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B.

- Nombre:.....
- Apellidos:.....
- Edad:.....años.
- DNI/ Pasaporte:
- Nacionalidad:.....
- Sexo: Femenino Masculino
- Teléfono.....
- Dirección e-mail:.....
- Altura:.....cm Peso:.....Kg
- Año que está cursando de la Titulación:curso
- Año que comenzó la Licenciatura:.....
- Años de prácticas clínicas realizadas:.....
- ¿Ha completado el calendario vacunal español que incluye la vacunación frente a la Hepatitis B? Si No
- En el caso de no tener la nacionalidad española, ¿sabe si está vacunado contra la Hepatitis B? Si No
- Consumo de alcohol:
 - ¿Bebe más de 33 cl de cerveza o similar al día? Si No

- ¿Bebe más de 2 bebidas de mayor graduación durante el fin de semana?

Si No

• ¿Sufre habitualmente episodios de herpes labial? Si No

• Consumo de medicación habitual: Si No

• Consumo de tabaco habitual: Si No N° de cigarrillos/día:

Gracias por su participación.

D. Alberto Rodríguez Archilla: Decano de la Facultad de Odontología.

Prof. José Liébana Ureña. Catedrático de Microbiología.

3. 4. FASES DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo la siguiente estrategia:

Fase 1: Obtención de niveles basales de HBsAc.

En el laboratorio de microbiología de la Facultad de Odontología se procedió a la extracción de la sangre y posterior separación del suero, que se transportó al laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio para investigar la presencia y niveles de HBsAc, mediante técnica cuantitativa de quimioluminiscencia (Anti-HBs Architect System, Abbott).

Los resultados obtenidos en la detección de anticuerpos se expresan en mUI/ml y los valores obtenidos oscilan entre 0 y 1000 mUI/ml. Los sueros con valores más elevados se informan como superiores a 1000 mUI/ml.

En función de la respuesta obtenida en esta muestra que se considera como basal, se clasificaron a los estudiantes en los siguientes grupos:

Sujetos no protegidos:

Grupo 1.- Aquellos cuyos niveles de anticuerpos eran < 10 mUI/ml.

Sujetos protegidos:

Grupo 2.- Sujetos con protección pobre cuyos niveles estaban comprendidos entre 10-99 mUI/ml.

Grupo 3.- Sujetos con protección buena cuyos niveles estaban comprendidos entre 100-1000 o eran superiores a 1000mUI/ml

Fase 2: En esta segunda etapa la actuación dependió de los niveles de HBsAc obtenidos en la muestra basal.

- Los estudiantes no protegidos cuyos niveles de anticuerpos eran < 10 mUI/ml, se les suministró una vacunación completa con tres dosis de la vacuna Engerix-B 20 microgramos/1ml, y un mes después de la última dosis de vacuna (12 meses de la muestra basal) se volvieron a determinar los títulos de anticuerpos.
- Los estudiantes con respuesta pobre cuyos niveles estaban comprendidos entre 10-99 mUI/ml, se les administró una dosis de recuerdo de la vacuna, y a los 12 meses de la muestra basal, se volvieron a determinar los títulos de anticuerpos.
- Los estudiantes con protección buena cuyos niveles estaban comprendidos entre 100-1000 o >1000 mUI/ml, se les citó antes de finalizar sus estudios para realizar determinación de HBsAc con el fin de realizar un seguimiento de los títulos de anticuerpos.

Fase 3: En esta tercera etapa la actuación dependió de los resultados obtenidos en la fase 2.

- Los estudiantes no protegidos o cuyos niveles de anticuerpos habían descendido hasta niveles $<10\text{mUI/ml}$, se les administró una dosis de recuerdo de la vacuna. En aquellos que inicialmente no estaban protegidos y no respondieron a la nueva vacunación, se investigó la posibilidad de que estuvieran infectados por virus de la hepatitis B, para lo cual se realizó en la misma muestra la detección HBsAg y HBcAc IgG. Todos los alumnos que se encontraban en esta situación fueron negativos por lo que se les informó sobre su falta de inmunidad ante un posible contacto con el virus de la hepatitis B. Asimismo para valorar si estos alumnos tenían algún problema inmunitario que justificase su falta de respuesta a la vacuna del VHB, se les investigó la presencia de anticuerpos tipo IgG frente a los virus de la rubeola, sarampión y parotiditis, cuya vacuna (triple vírica) también está incluida en el calendario oficial de vacunación y por tanto habrían recibido estos alumnos.
- Los estudiantes que habían quedado con una respuesta pobre cuyos niveles estaban comprendidos entre $10\text{-}99\text{ mUI/ml}$, se les administro una dosis de recuerdo.
- Los estudiantes con protección buena cuyos niveles estaban comprendidos entre $100\text{-}1000$ o $\square 1000\text{ mUI/ml}$, sólo se les determinó el nivel de anticuerpos posteriormente antes de finalizar la licenciatura o el grado.

Por tanto como se desprende de esta estrategia, el estudio comenzó cuando los estudiantes estaban en segundo curso y finalizó cuando estaban en el último curso de la licenciatura o grado.

La vacunación consistió en la administración por vía intramuscular profunda en el músculo deltoides de la vacuna Engerix-B 20 microgramos/1ml suspensión inyectable en jeringa precargada. (Figura16).

Se establecieron dos pautas diferenciadas de vacunación según la situación inmunológica del sujeto:

Pauta de vacunación completa: Se administraron tres dosis, cada una en una visita independiente. La primera dosis en la fecha elegida (mes 0), la segunda un mes más tarde (mes 1) y la tercera a los 6 meses de administrada la primera dosis (mes 6).

Vacunación de refuerzo: En aquellos casos en los que la vacuna fue administrada como recuerdo, sólo se administró una sola dosis de vacuna.

Ningún estudiante, en el momento de la vacunación, presentó fiebre o alguna otra enfermedad aguda. En aquellos casos en los que por razones diversas no se podía completar la vacunación completa en el laboratorio, los alumnos eran remitidos al Servicio de Medicina Preventiva del hospital San Cecilio o bien a su centro de salud, para que la inmunización fuera correctamente ejecutada.



Figura 18.- Vacuna Engerix-B 20 microgramos/1ml

3. 5. VARIABLES DEL ESTUDIO

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

- Edad al inicio de la vacunación
- Genero
- Índice de masa corporal
- Consumo de alcohol
- Hábito tabáquico
- Recidivas de herpes labial
- Toma de medicación habitual

Entre las variables se incluye el Índice de masa corporal o índice de Quetelet, ideado por el estadístico belga Adolphe Quetelet, es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo, es un indicador simple que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2), de esa forma se obtiene un valor absoluto.

En adultos mayores de 18 años, como es el caso de nuestra población de estudio, los valores son independientes de la edad y el sexo. La excepción a tener en cuenta, que anularía estos valores, sería en el caso en el que nuestros sujetos se trataran de atletas profesionales donde se sobreestima la grasa corporal o en sujetos añosos donde por el contrario debido a una pérdida de masa muscular, se subestima el porcentaje corporal de la misma.

La OMS realiza una clasificación en función del IMC y el estado nutricional. (Tabla 4)

Tabla 4.- Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo con el IMC

Clasificación	IMC (kg/m^2)	
	Valores principales	Valores adicionales
Bajo peso	<18,50	<18,50
Delgadez severa	<16,00	<16,00
Delgadez moderada	16,00 - 16,99	16,00 - 16,99
Delgadez leve	17,00 - 18,49	17,00 - 18,49
Normal	18,5 - 24,99	18,5 - 22,99
		23,00 - 24,99
Sobrepeso	$\geq 25,00$	$\geq 25,00$
Preobeso	25,00 - 29,99	25,00 - 27,49
		27,50 - 29,99
Obesidad	$\geq 30,00$	$\geq 30,00$
Obesidad leve	30,00 - 34,99	30,00 - 32,49
		32,50 - 34,99
Obesidad media	35,00 - 39,99	35,00 - 37,49
		37,50 - 39,99
Obesidad mórbida	$\geq 40,00$	$\geq 40,00$

Otra variable recogida en la encuesta es la ingestión de bebidas alcohólicas, para su análisis se distribuyeron a los alumnos en tres grupos según cantidad de consumo y frecuencia:

Grupo 1: No consumo de alcohol

Grupo 2: Consumo esporádico, de fin de semana

Grupo 3: Consumo habitual

La variable episodios recurrentes de herpes labial fue escogida para poder relacionar un déficit de respuesta a la vacuna en sujetos con un posible sistema inmunológico deprimido.

Por último, con la variable de consumo de medicación habitual se buscó la interacción de la toma de medicamentos con una inadecuada estimulación inmunológica a la vacuna.

3.6. MÉTODOS INMUNOLÓGICOS

3.6.1. Determinación de HBsAc

La detección de HBsAc en el suero se realizó mediante quimioluminiscencia en el Autoanalizador ARCHITECT (Anti-HBs Architec System, Abbott). (Figura 17)

Antes de procesar dichas muestras en dicho autoanalizador, se tienen que tener en cuenta una serie de consideraciones:

- a) Antes de centrifugar, se debe comprobar que la formación del coágulo en las muestras de suero se haya completado ya que si la muestra se centrifuga antes de que se complete la formación del coágulo, la presencia de fibrina puede causar resultados erróneos.
- b) No se pueden utilizar muestras inactivadas con calor ni muestras intensamente hemolizadas por dar resultados falsamente positivos.
- c) Las muestras se pueden almacenar con o sin coágulo o eritrocitos hasta 14 días a una temperatura entre 2° y 8°C.



Figura 19.- Sistema Architect Abbott

3.6.2. Fundamento de la quimioluminiscencia

La metodología utilizada para determinar la concentración de HBsAc presente en la muestra ha sido CMIA (inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes). Esta técnica utiliza:

- Micropartículas paramagnéticas recubiertas de HBsAg
- Conjugado marcado con acridinio
- Solución preactivadora y solución activadora

La secuencia de la reacción es la siguiente:

1. Se dispensan las micropartículas paramagnéticas recubiertas de HBsAg y la muestra en la cubeta de reacción. El agitador tipo Vortex mezcla la reacción durante la incubación, y el HBsAc presente en la muestra se une al HBsAg formando un inmunocomplejo.

2. Después de la incubación, un imán atrae las micropartículas paramagnéticas hacia la pared interna de la cubeta de reacción. Se lava la mezcla de reacción para eliminar los materiales no unidos, tras lo cual puede continuar el procesamiento.

3. Se adiciona el conjugado quimioluminiscente marcado con acridinio que se une al inmunocomplejo. Después de la incubación, se lava la mezcla de reacción para eliminar los materiales no unidos.

4. Se añade la solución preactivadora (solución de peróxido de hidrógeno) y el sistema óptico CMIA realiza una lectura de fondo. La solución preactivadora lleva a cabo las funciones siguientes:

- a) Crear un medio ácido para evitar la pérdida prematura de energía (emisión de luz).

- b) Evitar la aglutinación de las micropartículas.
- c) Separar el colorante de acridinio del complejo micropartícula-conjugado. De esta forma, se prepara el colorante de acridinio para el siguiente paso.

5. Se añade la solución activadora (hidróxido de sodio) a la mezcla de reacción. El acridinio experimenta una reacción de oxidación al ponerse en contacto con el peróxido en solución alcalina, se forma N-metilacridina que es inestable, y al volver a su estado normal libera energía en forma de luz.

6. La determinación de la concentración de HBsAc de la muestra es realizada por el sistema óptico CMIA, gracias a la medición de la emisión quimioluminiscente durante un período de tiempo predefinido, cuantificando la concentración de HBsAc presente. El esquema de la técnica empleada se representa en la Figura 20.

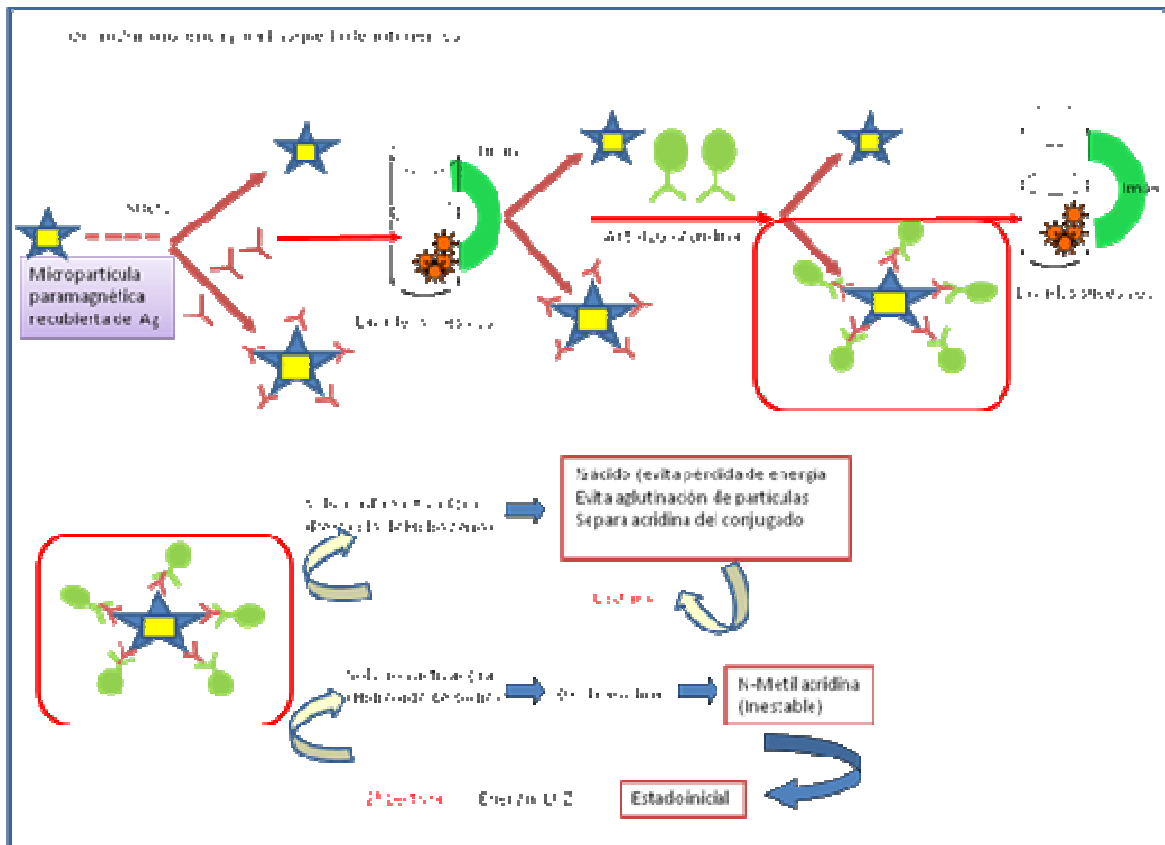


Figura 20.- Esquema de la técnica de Quimioluminiscencia

A) Metodología para HBsAc

La determinación cuantitativa HBsAc, mediante CMIA o quimioluminiscencia de micropartículas se realiza en de 2 pasos. En el primer paso, se combinan el suero del

paciente y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de HBsAg recombinante (rHBsAg), el HBsAc presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de rHBsAg. Después del lavado, en el segundo paso, se añade el conjugado de rHBsAg marcado con acridinio. Se añaden Las soluciones activadora y preactivadora a la mezcla de reacción después de otro ciclo de lavado y la reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades de luz relativas (RLU). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de HBsAc presente en la muestra y las RLU detectadas por el sistema óptico La concentración de HBsAc presente en la muestra se determina mediante una curva de calibración del ensayo ARCHITECT HBsAc generada previamente.

B) Interpretación de los resultados

- Las muestras con concentraciones inferiores a 10 mUI/ml se consideran como negativas según el criterio del ensayo ARCHITECT HBsAc.
- Las muestras con concentraciones iguales o superiores a 10 mUI/ml se consideran como positivas según el criterio del ensayo ARCHITECT HBsAc.

3.6.3. Otras determinaciones inmunológicas

En aquellos pacientes que inicialmente no estaban protegidos frente al VHB, es decir aquellos con niveles de HBsAc <10mUI/ml, y que no respondieron al protocolo de inmunización se les realizaron otras determinaciones para analizar su situación inmunológica:

A) Detección de HBsAg y HBcAc IgG

Se realizó para descartar una infección posible infección por VHB mediante quimioluminiscencia por tecnología del sistema ARCHITECT (HBsAg y AntiHBc ARCHITECTE Abbott)

B) Detección de anticuerpos frente a los virus de la rubeola, sarampión, parotiditis

La detección de IgG específica se realizó mediante técnica de Elisa en microplaca (Rubella Elisa IgG, Measles Elisa IgG Mumps Elisa IgG) del laboratorio Vircell.

Se realizó con objeto de valorar si estos alumnos habían sido capaces de responder a otra vacuna obligatoria en la infancia o si por el contrario no eran buenos respondedores.

3.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

En una primera fase se realizó un estudio descriptivo de las variables analizadas. Se tabuló la proporción de vacunados en cada una de las 3 categorías (no protegidos, protección pobre y protección buena). Se calcularon las frecuencias según el género de los individuos participantes. Se estimó la asociación entre las variables independientes y la respuesta adecuada o no a la vacuna.

La explotación estadística de los datos del estudio se realizó mediante el paquete estadístico SPSS® para Windows versión 15.0. En todos los análisis de datos del estudio utilizamos un nivel de significación de $P < 0,05$.

Los test estadísticos empleados para el contraste de variables fueron:

3.7.1. Prueba Chi cuadrado

La prueba χ^2 de Pearson es considerada como una prueba no paramétrica que mide la discrepancia entre una distribución observada y otra teórica (bondad de ajuste), indicando en qué medida las diferencias existentes entre ambas, de haberlas, se deben al azar en el contraste de hipótesis, es decir, analiza la existencia o no de diferencias significativas en las distribuciones de frecuencias de datos según alguna variable.

3.7.2. Análisis de correlación de Pearson

El Coeficiente de correlación de Pearson que es una medida de la relación lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas. Se trata de un índice que puede utilizarse para medir el grado de relación de dos variables siempre y cuando ambas sean cuantitativas.

En este sentido la intensidad de la relación se establece en función de su valor, entre -1 y 1, de acuerdo a la Tabla 5:

Tabla 5.- Interpretación del coeficiente de correlación

Significado	Valor
Correlación negativa grande y perfecta	-1
Correlación negativa muy alta	-0,9 a -0,99
Correlación negativa alta	-0,7 a -0,89
Correlación negativa moderada	-0,4 a -0,69
Correlación negativa baja	-0,2 a -0,39
Correlación negativa muy baja	-0,01 a -0,19
Correlación nula	0
Correlación positiva muy baja	0,01 a 0,19
Correlación positiva baja	0,2 a 0,39
Correlación positiva moderada	0,4 a 0,69
Correlación positiva alta	0,7 a 0,89
Correlación positiva muy alta	0,9 a 0,99
Correlación positiva grande y perfecta	1

3.7.3. Prueba T-Student

La prueba t de Student, prueba t-Student, o Test-T es un método de análisis estadístico que compara las medias de dos grupos diferentes. La prueba t Student, arroja el valor del estadístico t, según el cual, existirá un valor de significación estadística determinado.

3.7.4. Índice Kappa

Se ha utilizado para medir el grado de acuerdo entre el grupo inicial y el grupo final de alumnos que resulta tras aplicar el protocolo de inmunización. Un valor de p igual o inferior a 0,05 se consideró indicativo de significación estadística.



RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS DE HBsAc BASAL Y VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS

En el estudio han participado 359 estudiantes la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada que fueron vacunados frente al virus de la hepatitis B a la edad de 10-12 años.

Los estudiantes pertenecían a 5 promociones diferentes. El número de alumnos por año académico y su porcentaje de participación en el total de la muestra se refleja en la tabla 6.

Tabla 6.-Distribución de los 359 alumnos en función del año de ingreso en la Facultad de Odontología de Granada.

Grupos	Número de alumnos	Porcentaje (%)
A:Promoción 2006-2011	61	17,0
B:Promoción 2007-2012	79	22,0
C:Promoción 2008-2013	83	23,1
D:Promoción 2009-2014	69	19,2
E:Promoción 2010-2014	67	18,7
Total	359	100,0

A todos los alumnos se les realizó una extracción de sangre para determinar mediante técnica serológica el nivel de anticuerpos basales existentes frente al VHB (HBsAc) y todos cumplimentaron una encuesta en la que se recogieron las variables de género, edad, índice de masa corporal, cumplimiento del calendario vacunal, toma habitual de fármacos, episodios de repetición de herpes, hábito tabáquico e ingesta de alcohol. Los resultados obtenidos en la determinación de anticuerpos HBsAc, y los datos de la encuesta se reflejan en la tabla 7.

Tabla 7.- Determinación basal de HBsAc y variables epidemiológicas de los 359 alumnos

Sujeto	HBsAc ¹	Edad	Género	Calendario ²	Tabaco ³	Fármacos ⁴	IMC valor ⁵	Alcohol ⁶	Herpes ⁷
1	0,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	22,69	2,00	NO
2	0,00	19,00	Varón	SI	SI	NO	29,32	2,00	NO
3	0,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	19,47	1,00	SI
4	0,00	28,00	Mujer	SI	NO	NO	23,85	1,00	NO
5	0,00	30,00	Varón	NO	NO	NO	23,67	1,00	SI
6	0,00	42,00	Varón	NO	SI	NO	29,41	2,00	SI
7	0,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	24,12	1,00	NO
8	0,90	19,00	Varón	SI	NO	NO	25,83	1,00	SI
9	0,00	19,00	Mujer	NO	NO	NO	32,03	2,00	NO
10	0,00	19,00	Varón	NO	NO	NO	22,10	2,00	NO
11	116,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	18,37	1,00	NO
12	0,79	20,00	Mujer	SI	NO	NO	20,23	1,00	NO
13	2,86	19,00	Varón	SI	NO	NO	26,20	1,00	NO
14	3,09	19,00	Varón	SI	NO	NO	23,67	1,00	SI
15	14,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	24,23	1,00	NO
16	386,20	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,50	1,00	NO
17	290,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,77	1,00	NO
18	0,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,13	2,00	NO
19	109,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	19,72	1,00	NO
20	265,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,37	1,00	NO
21	13,10	21,00	Mujer	SI	NO	SI	17,19	1,00	SI
22	0,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,55	2,00	NO
23	0,00	20,00	Varón	SI	NO	NO	27,37	1,00	NO
24	1,35	22,00	Varón	SI	NO	NO	23,80	1,00	NO
25	256,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,30	1,00	NO
26	161,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	20,86	1,00	NO
27	261,90	20,00	Mujer	SI	NO	NO	19,76	1,00	NO
28	25,70	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,45	1,00	NO
29	164,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	25,88	2,00	NO
30	2,89	23,00	Mujer	SI	NO	NO	25,08	1,00	NO
31	193,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,36	1,00	NO
32	161,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	22,30	1,00	NO
33	208,00	19,00	Mujer	SI	SI	NO	21,50	2,00	NO
34	256,40	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,05	1,00	SI
35	126,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,96	2,00	NO
36	233,70	20,00	Varón	SI	NO	NO	28,21	1,00	NO
37	138,00	19,00	Mujer	SI	SI	NO	26,75	1,00	NO
38	472,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,95	1,00	NO
39	282,50	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,60	1,00	NO
40	4,45	19,00	Mujer	SI	NO	SI	28,30	1,00	NO
41	130,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	21,38	2,00	NO
42	207,70	19,00	Varón	SI	NO	NO	19,76	1,00	NO
43	20,10	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,57	2,00	NO
44	0,50	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,88	2,00	NO
45	144,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	18,65	2,00	NO
46	253,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,45	1,00	NO
47	358,30	19,00	Mujer	SI	SI	SI	23,95	2,00	SI

Sujeto	HBsAc ¹	Edad	Género	Calendario ²	Tabaco ³	Fármacos ⁴	IMC valor ⁵	Alcohol ⁶	Herpes ⁷
48	162,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,05	1,00	NO
49	0,50	19,00	Mujer	NO	NO	NO	18,75	2,00	NO
50	167,00	20,00	Varón	SI	NO	NO	18,50	1,00	NO
51	139,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,76	1,00	NO
52	332,70	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,36	1,00	NO
53	197,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	19,96	1,00	NO
54	180,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,23	1,00	NO
55	183,00	20,00	Varón	SI	NO	NO	18,15	1,00	NO
56	174,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,10	1,00	NO
57	200,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	17,78	1,00	NO
58	368,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,57	1,00	NO
59	2,90	20,00	Mujer	SI	NO	SI	23,20	1,00	NO
60	270,20	21,00	Mujer	SI	NO	NO	24,57	1,00	NO
61	211,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,36	2,00	NO
62	450,30	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,13	1,00	NO
63	491,50	20,00	Mujer	SI	NO	NO	21,37	1,00	NO
64	221,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	28,15	1,00	NO
65	351,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,95	1,00	NO
66	976,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,80	1,00	NO
67	404,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,15	1,00	NO
68	3,10	20,00	Varón	NO	SI	NO	23,12	3,00	NO
69	205,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	22,34	2,00	SI
70	0,00	22,00	Mujer	SI	SI	NO	20,32	2,00	NO
71	1,54	19,00	Varón	SI	NO	NO	20,28	1,00	NO
72	704,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	17,98	1,00	NO
73	281,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	26,15	1,00	NO
74	17,60	19,00	Mujer	SI	NO	SI	19,47	1,00	SI
75	323,80	19,00	Mujer	SI	SI	SI	27,20	1,00	SI
76	140,00	31,00	Mujer	SI	NO	NO	22,91	1,00	NO
77	966,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,86	1,00	NO
78	189,00	30,00	Mujer	SI	NO	NO	26,40	2,00	NO
79	261,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	21,88	2,00	NO
80	263,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,86	2,00	NO
81	155,00	23,00	Mujer	SI	SI	NO	24,34	1,00	NO
82	0,00	21,00	Mujer	SI	SI	NO	26,37	1,00	NO
83	215,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,60	1,00	NO
84	221,00	19,00	Mujer	SI	SI	SI	21,20	2,00	NO
85	284,00	25,00	Varón	SI	SI	NO	24,93	2,00	NO
86	9,40	21,00	Mujer	SI	NO	NO	22,83	1,00	NO
87	1,20	19,00	Varón	SI	NO	SI	25,40	1,00	NO
88	500,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,67	2,00	NO
89	>1000	19,00	Mujer	SI	NO	NO	17,72	1,00	NO
90	480,00	21,00	Mujer	SI	NO	NO	18,17	2,00	NO
91	308,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,95	1,00	SI
92	1,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,76	1,00	NO
93	1,55	22,00	Varón	SI	NO	NO	27,70	1,00	NO
94	312,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,45	2,00	NO
95	314,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	21,33	3,00	NO
96	13,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,23	1,00	NO
97	606,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,37	1,00	NO

Sujeto	HBsAc ¹	Edad	Género	Calendario ²	Tabaco ³	Fármacos ⁴	IMC valor ⁵	Alcohol ⁶	Herpes ⁷
98	369,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,80	1,00	NO
99	344,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,70	1,00	NO
100	348,30	19,00	Varón	SI	NO	NO	32,87	1,00	NO
101	21,00	24,00	Mujer	SI	NO	NO	18,51	1,00	NO
102	350,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	26,47	1,00	NO
103	140,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,90	1,00	NO
104	202,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	24,15	1,00	NO
105	763,00	21,00	Mujer	SI	NO	NO	18,05	1,00	NO
106	>1000	19,00	Mujer	SI	NO	SI	18,36	1,00	NO
107	>1000	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,76	1,00	NO
108	2,60	20,00	Mujer	SI	NO	NO	19,90	1,00	NO
109	422,00	23,00	Mujer	SI	NO	SI	19,23	1,00	NO
110	4,29	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,76	1,00	NO
111	>1000	19,00	Varón	SI	NO	NO	19,16	1,00	NO
112	421,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	21,56	1,00	NO
113	441,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,16	2,00	NO
114	446,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	21,50	1,00	SI
115	9,50	19,00	Mujer	SI	NO	NO	27,24	1,00	NO
116	>1000	19,00	Varón	SI	NO	NO	24,91	2,00	NO
117	> 1000	19,00	Mujer	SI	NO	NO	26,17	2,00	NO
118	458,50	19,00	Mujer	SI	SI	NO	21,30	1,00	NO
119	472,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,95	1,00	NO
120	0,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	25,38	1,00	NO
121	426,60	20,00	Mujer	SI	NO	NO	22,86	1,00	NO
122	474,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,20	1,00	NO
123	497,00	26,00	Mujer	SI	NO	NO	20,43	1,00	SI
124	87,80	19,00	Mujer	SI	NO	SI	21,51	1,00	SI
125	0,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,87	1,00	NO
126	28,80	36,00	Mujer	SI	NO	SI	20,30	1,00	NO
127	520,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,82	1,00	NO
128	523,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,59	1,00	NO
129	545,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,19	1,00	NO
130	540,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	20,86	1,00	SI
131	13,00	22,00	Mujer	SI	NO	NO	19,70	1,00	NO
132	552,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	23,33	2,00	NO
133	98,00	22,00	Varón	SI	NO	NO	22,86	3,00	NO
134	562,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	18,23	1,00	NO
135	1,16	19,00	Mujer	NO	NO	NO	20,31	1,00	NO
136	570,00	20,00	Mujer	SI	NO	SI	19,53	2,00	SI
137	574,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,15	1,00	NO
138	0,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,36	1,00	NO
139	536,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,55	1,00	NO
140	0,10	21,00	Mujer	SI	NO	NO	24,51	1,00	NO
141	4,20	24,00	Varón	NO	NO	NO	22,99	2,00	NO
142	1,00	19,00	Mujer	NO	NO	NO	22,04	1,00	NO
143	0,00	20,00	Mujer	SI	SI	NO	22,68	1,00	NO
144	809,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	24,76	1,00	NO
145	0,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	27,12	1,00	NO
146	3,65	19,00	Mujer	SI	NO	NO	24,15	2,00	NO
147	658,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,45	1,00	NO

Sujeto	HBsAc ¹	Edad	Género	Calendario ²	Tabaco ³	Fármacos ⁴	IMC valor ⁵	Alcohol ⁶	Herpes ⁷
148	1,86	19,00	Varón	SI	NO	NO	21,55	2,00	NO
149	756,00	21,00	Mujer	SI	NO	NO	21,63	1,00	NO
150	>1000	19,00	Varón	SI	NO	NO	26,26	1,00	NO
151	699,50	19,00	Mujer	SI	NO	SI	18,38	1,00	NO
152	807,00	22,00	Varón	SI	SI	NO	23,81	2,00	NO
153	20,00	21,00	Mujer	SI	NO	NO	20,18	1,00	NO
154	60,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,37	2,00	SI
155	2,22	19,00	Varón	SI	NO	NO	26,98	2,00	NO
156	123,10	19,00	Mujer	SI	NO	NO	17,97	1,00	NO
157	844,00	19,00	Mujer	SI	SI	NO	22,15	2,00	NO
158	844,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	22,20	2,00	NO
159	844,00	24,00	Mujer	SI	SI	NO	22,64	2,00	SI
160	52,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	24,56	1,00	SI
161	18,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	23,60	1,00	NO
162	2,40	19,00	Varón	SI	NO	NO	20,72	1,00	NO
163	869,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	20,36	3,00	NO
164	99,00	36,00	Varón	SI	SI	SI	28,60	1,00	NO
165	46,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	23,37	1,00	NO
166	5,95	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,95	1,00	NO
167	4,30	19,00	Varón	SI	NO	NO	25,51	2,00	NO
168	7,00	19,00	Mujer	NO	NO	NO	19,05	1,00	NO
169	50,40	19,00	Mujer	SI	NO	SI	20,31	1,00	SI
170	1,86	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,90	1,00	SI
171	22,50	20,00	Mujer	SI	NO	NO	24,03	1,00	NO
172	34,60	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,50	1,00	NO
173	47,00	20,00	Varón	SI	NO	NO	29,91	2,00	NO
174	> 1000	19,00	Mujer	SI	NO	NO	24,36	1,00	NO
175	> 1000	19,00	Varón	SI	NO	NO	21,80	1,00	NO
176	> 1000	19,00	Mujer	SI	SI	NO	22,70	1,00	NO
177	> 1000	19,00	Varón	SI	SI	NO	21,90	1,00	NO
178	> 1000	19,00	Varón	SI	NO	NO	19,77	1,00	NO
179	> 1000	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,86	2,00	NO
180	> 1000	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,70	2,00	NO
181	> 1000	19,00	Mujer	SI	NO	NO	17,83	1,00	NO
182	132,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	22,21	1,00	NO
183	0,40	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,57	1,00	NO
184	3,72	19,00	Mujer	NO	NO	NO	20,35	1,00	NO
185	0,00	19,00	Mujer	NO	NO	NO	20,57	1,00	NO
186	0,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	22,31	1,00	NO
187	0,00	20,00	Varón	NO	NO	NO	23,94	1,00	NO
188	0,00	31,00	Varón	NO	NO	NO	22,34	2,00	NO
189	0,00	23,00	Mujer	SI	NO	NO	16,44	1,00	NO
190	0,39	40,00	Varón	NO	NO	SI	26,09	1,00	NO
191	0,50	21,00	Mujer	SI	NO	SI	21,51	1,00	NO
192	0,61	19,00	Varón	NO	NO	NO	22,74	2,00	SI
193	0,86	19,00	Mujer	SI	NO	NO	26,03	1,00	NO
194	1,35	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,30	1,00	NO
195	1,58	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,96	2,00	NO
196	1,89	22,00	Mujer	NO	NO	SI	19,85	1,00	NO
197	2,01	21,00	Varón	NO	NO	NO	23,66	1,00	NO

Sujeto	HBsAc ¹	Edad	Género	Calendario ²	Tabaco ³	Fármacos ⁴	IMC valor ⁵	Alcohol ⁶	Herpes ⁷
198	2,12	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,50	1,00	NO
199	2,39	19,00	Varón	SI	NO	NO	23,48	2,00	NO
200	2,47	20,00	Varón	NO	NO	NO	24,25	1,00	NO
201	2,62	19,00	Varón	SI	NO	NO	29,20	1,00	NO
202	2,62	19,00	Mujer	SI	NO	SI	26,10	1,00	NO
203	3,76	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,69	1,00	NO
204	5,08	19,00	Varón	SI	NO	NO	19,90	1,00	NO
205	5,24	19,00	Varón	SI	NO	NO	22,60	1,00	NO
206	5,32	19,00	Mujer	SI	SI	NO	17,93	1,00	NO
207	5,60	19,00	Varón	NO	NO	NO	22,75	1,00	NO
208	6,83	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,88	1,00	NO
209	8,40	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,07	1,00	NO
210	9,08	21,00	Varón	SI	NO	NO	24,69	1,00	NO
211	10,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,58	1,00	SI
212	10,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	21,53	1,00	NO
213	10,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,80	1,00	NO
214	10,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	21,22	1,00	NO
215	11,00	20,00	Varón	SI	NO	NO	32,49	1,00	NO
216	11,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,95	1,00	NO
217	12,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	26,15	1,00	NO
218	12,00	48,00	Mujer	SI	NO	NO	25,71	1,00	NO
219	13,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	22,74	1,00	SI
220	13,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,08	1,00	NO
221	13,00	21,00	Varón	SI	NO	NO	24,57	1,00	NO
222	13,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,47	1,00	NO
223	15,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,36	2,00	NO
224	15,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	18,81	1,00	NO
225	16,00	22,00	Varón	SI	SI	NO	22,13	2,00	NO
226	16,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	17,47	1,00	NO
227	17,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,70	1,00	NO
228	18,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,59	1,00	NO
229	18,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	25,89	1,00	NO
230	18,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	20,24	1,00	NO
231	19,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,59	1,00	NO
232	20,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	19,96	1,00	NO
233	20,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	25,39	1,00	NO
234	21,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	21,56	2,00	NO
235	21,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,14	1,00	NO
236	22,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,85	1,00	NO
237	22,00	19,00	Mujer	SI	SI	NO	20,83	2,00	NO
238	22,50	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,83	1,00	NO
239	23,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	24,17	1,00	NO
240	23,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	19,57	1,00	NO
241	24,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	19,96	1,00	NO
242	24,60	19,00	Mujer	SI	NO	NO	17,51	1,00	NO
243	25,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	22,14	1,00	NO
244	25,00	22,00	Mujer	SI	NO	SI	19,83	1,00	NO
245	26,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	22,77	1,00	NO
246	26,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,94	2,00	SI
247	27,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	18,37	1,00	NO

Sujeto	HBsAc ¹	Edad	Género	Calendario ²	Tabaco ³	Fármacos ⁴	IMC valor ⁵	Alcohol ⁶	Herpes ⁷
248	29,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,15	1,00	SI
249	29,30	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,44	1,00	NO
250	31,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,63	1,00	NO
251	31,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	27,04	1,00	NO
252	32,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,04	1,00	NO
253	32,00	27,00	Mujer	SI	NO	SI	22,04	2,00	NO
254	33,00	21,00	Mujer	SI	NO	NO	22,04	1,00	NO
255	35,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,53	1,00	NO
256	36,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	22,01	1,00	NO
257	38,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,10	3,00	NO
258	40,00	21,00	Mujer	SI	NO	NO	19,59	1,00	NO
259	41,00	27,00	Mujer	SI	NO	NO	22,36	1,00	NO
260	41,00	21,00	Varón	SI	NO	NO	24,15	1,00	NO
261	42,00	23,00	Mujer	SI	SI	NO	23,03	2,00	NO
262	43,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,98	1,00	NO
263	43,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	16,03	1,00	NO
264	44,00	21,00	Mujer	SI	NO	NO	24,24	1,00	NO
265	44,00	22,00	Mujer	SI	SI	NO	27,55	1,00	NO
266	48,00	20,00	Mujer	SI	SI	NO	21,95	1,00	NO
267	49,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,71	1,00	NO
268	49,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	22,32	1,00	NO
269	52,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,72	1,00	NO
270	53,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,78	1,00	NO
271	56,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,49	1,00	NO
272	57,00	20,00	Varón	SI	NO	NO	23,89	1,00	NO
273	58,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,87	1,00	NO
274	60,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	21,08	1,00	NO
275	60,70	19,00	Varón	SI	NO	SI	26,54	1,00	NO
276	62,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,93	1,00	NO
277	63,00	22,00	Mujer	SI	NO	NO	25,65	2,00	NO
278	64,80	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,57	2,00	NO
279	65,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	24,39	1,00	NO
280	66,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	21,74	1,00	NO
281	66,50	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,38	1,00	SI
282	72,30	19,00	Varón	SI	NO	NO	21,56	2,00	NO
283	75,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,75	1,00	NO
284	82,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	24,55	1,00	NO
285	82,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,29	1,00	NO
286	85,80	19,00	Mujer	SI	NO	SI	21,51	1,00	NO
287	89,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,20	1,00	NO
288	89,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,31	1,00	SI
289	90,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	21,46	2,00	SI
290	94,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,17	1,00	NO
291	101,00	20,00	Varón	SI	NO	NO	18,17	1,00	NO
292	102,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,31	1,00	SI
293	104,00	33,00	Mujer	SI	NO	NO	19,57	1,00	NO
294	105,00	22,00	Mujer	SI	NO	NO	21,17	2,00	SI
295	114,80	19,00	Varón	SI	SI	SI	21,53	1,00	NO
296	140,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	24,11	2,00	NO
297	140,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	19,46	1,00	NO

Sujeto	HBsAc ¹	Edad	Género	Calendario ²	Tabaco ³	Fármacos ⁴	IMC valor ⁵	Alcohol ⁶	Herpes ⁷
298	142,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,37	1,00	NO
299	165,30	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,57	2,00	SI
300	170,50	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,95	2,00	NO
301	341,70	19,00	Varón	SI	NO	NO	22,50	1,00	NO
302	344,10	19,00	Mujer	SI	NO	NO	20,07	1,00	NO
303	348,30	19,00	Varón	SI	NO	NO	22,96	1,00	NO
304	> 1000	21,00	Mujer	SI	SI	NO	29,10	1,00	NO
305	>1000	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,09	1,00	NO
306	>1000	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,23	1,00	NO
307	>1000	19,00	Varón	SI	NO	NO	21,46	1,00	NO
308	0,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,16	2,00	NO
309	0,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	20,06	1,00	NO
310	0,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,88	2,00	NO
311	0,00	20,00	Mujer	SI	NO	SI	20,02	1,00	NO
312	0,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	25,04	1,00	SI
313	0,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	24,23	1,00	NO
314	0,39	35,00	Mujer	NO	NO	NO	20,60	1,00	NO
315	0,40	32,00	Varón	NO	NO	NO	24,76	2,00	NO
316	0,93	20,00	Mujer	SI	NO	SI	29,04	1,00	NO
317	1,55	19,00	Mujer	SI	NO	SI	18,31	1,00	NO
318	1,60	20,00	Varón	SI	NO	NO	25,89	1,00	NO
319	2,26	19,00	Mujer	SI	NO	SI	18,37	1,00	SI
320	2,90	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,44	1,00	SI
321	3,63	19,00	Mujer	NO	NO	NO	19,61	2,00	NO
322	4,40	20,00	Varón	SI	NO	NO	20,75	1,00	NO
323	4,80	23,00	Mujer	SI	NO	NO	20,28	1,00	NO
324	5,87	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,69	2,00	NO
325	6,90	19,00	Mujer	SI	NO	SI	19,00	1,00	NO
326	8,03	19,00	Mujer	SI	NO	SI	18,90	1,00	NO
327	11,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,80	1,00	NO
328	12,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	27,17	1,00	NO
329	15,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	23,67	1,00	NO
330	19,00	21,00	Mujer	SI	NO	NO	21,37	1,00	NO
331	22,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	23,80	2,00	NO
332	23,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,70	1,00	NO
333	25,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	23,41	2,00	NO
334	30,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	19,40	2,00	NO
335	33,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	22,13	1,00	NO
336	34,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	20,86	2,00	NO
337	35,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,53	1,00	SI
338	44,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,85	1,00	NO
339	48,00	19,00	Mujer	SI	SI	NO	17,58	1,00	NO
340	56,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	17,93	1,00	NO
341	57,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	19,84	1,00	NO
342	57,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	19,36	1,00	NO
343	62,00	20,00	Mujer	SI	NO	NO	21,45	2,00	NO
344	72,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	21,23	1,00	NO
345	77,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	23,44	1,00	SI
346	79,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	22,93	1,00	NO
347	122,00	20,00	Varón	SI	NO	NO	24,97	2,00	SI

Sujeto	HBsAc ¹	Edad	Género	Calendario ²	Tabaco ³	Fármacos ⁴	IMC valor ⁵	Alcohol ⁶	Herpes ⁷
348	>1000	19,00	Varón	SI	NO	NO	23,14	2,00	NO
349	>1000	19,00	Varón	SI	SI	NO	25,56	2,00	NO
350	>1000	19,00	Mujer	SI	SI	NO	20,28	2,00	NO
351	>1000	22,00	Mujer	SI	NO	NO	17,93	1,00	NO
352	10,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	25,62	2,00	NO
353	11,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	19,95	1,00	NO
354	11,00	19,00	Mujer	SI	SI	SI	23,98	1,00	NO
355	14,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	24,61	1,00	NO
356	41,00	19,00	Mujer	SI	NO	NO	18,23	1,00	NO
357	53,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	26,17	1,00	NO
358	58,00	19,00	Varón	SI	NO	NO	29,36	1,00	NO
359	82,00	19,00	Mujer	SI	NO	SI	25,85	1,00	NO

¹ Expresado en mUI/ml

² Cumplimiento del calendario vacunal

³ Hábito tabáquico

⁴ Consumo habitual de fármacos

⁵ Índice de masa corporal en valor absoluto

⁶ Consumo de alcohol; 1,00: no bebedor; 2,00: bebedor esporádico fin de semana; 3,00: bebedor habitual

⁷ Episodios recurrentes de Herpes labial

Los datos de los primeros 61 alumnos corresponden a los de la promoción 2006-2011, desde el número 62 al 140 se reflejan los alumnos de la promoción 2007-2012, del 141 al 223 se incluyen los alumnos de la promoción 2008-2013, del 224 al 292 se reflejan los datos de la promoción 2009 al 2014 y por ultimo del 293 al 359 los alumnos de la promoción 2010-2014.

Para obtener una aproximación de la situación inicial de los alumnos y poder realizar un análisis descriptivo previo que incluya todas las variables del estudio hemos codificado los resultados referentes al cumplimiento del calendario vacunal, el consumo de tabaco, la toma habitual de fármacos y los episodios recurrentes de herpes labial. Hemos asignado el valor 1,00 si la respuesta es afirmativa y 0,00 si es negativa. Los resultados obtenidos se reflejan en la tabla 8

Tabla 8.-Análisis descriptivo al inicio del estudio

	HBsAc ¹	Edad	Género	C ²	T ³	F ⁴	IMC ⁵	A ⁶	H ⁷
Sujetos	359	359	359	359	359	359	359	359	359
Media	186,12	20,09	1,28	0,94	0,09	0,13	21,96	1,25	0,11

¹ Expresado en mUI/ml

² Cumplimiento del calendario vacunal; 1,00: Si; 0,00: No

³ Hábito tabáquico; 1,00: Si; 0,00: No

⁴ Consumo habitual de fármacos; 1,00: Si; 0,00: No

⁵ Índice de masa corporal en valor absoluto

⁶ Consumo de alcohol; 1,00: no bebedor; 2,00: bebedor esporádico fin de semana; 3,00: bebedor habitual

⁷ Episodios recurrentes de Herpes labial; 1,00: Si; 0,00: No

Observamos que la media del nivel de HBsAc es de 186,12 mUI/ml, que la mayoría de los alumnos declaran haber cumplido el calendario vacunal, no ser consumidores de tabaco ni estar sometidos habitualmente a tratamiento con fármacos, no ser bebedores esporádicos de bebidas alcohólicas y no sufrir episodios de herpes de forma habitual.

4.2. DETERMINACIÓN BASAL DE ANTICUERPOS: HBsAc

Los resultados obtenidos en la determinación basal de HBsAc realizada a los sujetos participantes en el estudio se reflejan en la tabla 9.

Tabla 9.- Resultados obtenidos en la determinación de HBsAc

	Título de HBsAc	Nº sujetos	Porcentaje
No protegidos	<10mUI/ml	97	27,02 %
Protegidos	Protección pobre:10-99mUI/ml	129	35,93 %
	Protección buena >100mUI/ml	133	37,05 %
Total		359	100,00 %

De los 359 participantes en 97 de ellos (27,02%) no se detectan anticuerpos protectores frente a un posible contacto con el VHB y 262 (72,98%) poseen un nivel de anticuerpos >10mUI/ml. En 133 alumnos, que representan un 37,05%, el nivel de HBsAc que mantienen en sangre se considera como un buen nivel de protección.

4.3. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

4.3.1. Edad

Los datos relativos a la edad de los sujetos participantes se reflejan en la tabla 10.

Tabla 10.- Distribución de edades de los alumnos

Edad (años)	Nº de sujetos	Porcentaje
19	259	72,1%
20	42	11,7%
21	19	5,3%
22	13	3,6%
23	6	1,7%
24	3	0,8%
25	1	0,3%
26	1	0,3%
27	2	0,6%
28	1	0,3%
30	2	0,6%
31	2	0,6%
32	1	0,3%
33	1	0,3%
35	1	0,3%
36	2	0,6%
40	1	0,3%
42	1	0,3%
48	1	0,3%
Total	359	100,0

Observamos que la edad media de los estudiantes fue de 20,09 años, con una desviación estándar de 3,26 y que la población estudiada está compuesta en su mayoría de individuos jóvenes ya que, aunque el rango de edad oscila desde los 19 a los 48 años, el 95,5 % de los participantes no tiene más de 25 años por tanto se trata de una muestra bastante homogénea. La edad más frecuente fue 19 años (72,1%).

4.3.2. Género

En relación al género los datos obtenidos en la encuesta realizada a la muestra participante quedan descritos en la tabla 11.

Tabla 11.-Distribución de los alumnos según el género

Sexo	Nº de sujetos	Porcentaje
Femenino	260	72,4%
Masculino	99	27,6%
Total	359	100,0%

Destacamos que la mayoría de los estudiantes son mujeres, un 72,4%, frente a un 27,6% de hombres.

4.3.3. Seguimiento del calendario vacunal

En la tabla 12 se reflejan los resultados obtenidos ante la pregunta que cuestionaba el adecuado seguimiento del calendario vacunal obligatorio por los participantes.

Tabla 12.-Seguimiento del calendario vacunal

Seguimiento del calendario vacunal	Nº de Sujetos	Porcentaje
NO	23	6,4%
SI	336	93,6%
Total	359	100,0%

Destacamos que un 93,6% de los estudiantes respondieron positivamente a la pregunta de haber seguido el calendario vacunal español, y por lo tanto hay que considerar que están adecuadamente vacunados contra la hepatitis B, y que habrían recibido las 3 dosis que corresponden a una adecuada inmunización. Tan sólo 23 estudiantes, un 6,4% declaró no haber recibido la vacuna frente al VHB.

En la tabla 13 mostramos los resultados obtenidos al asociar la variable seguimiento del calendario vacunal con el género de los sujetos participantes de la encuesta.

Tabla 13.-Asociación entre género y seguimiento del calendario vacunal.

Seguimiento del calendario vacunal	GENERO			
	Femenino		Masculino	
	Nº de sujetos	Porcentaje	Nº de sujetos	Porcentaje
NO	10	3,85%	13	13,13%
SI	250	96,15%	86	86,84%

Observamos que de los 99 individuos varones participantes, el 13,13 % no está vacunado, frente a un 3,85% de mujeres no vacunadas.

4.3.4. Hábito tabáquico

A los participantes también se les preguntó en la encuesta si eran consumidores de tabaco, los resultados se exponen en la tabla 14.

Tabla 14.-Hábito tabáquico de los alumnos

Fumador	Nº de Sujetos	Porcentaje
NO	327	91,1%
SI	32	8,9%
Total	359	100,0%

Destacamos que sólo un 8,9% de los sujetos participantes se declaran fumadores, frente a un 91,1% que no tiene este hábito.

4.3.5. Toma habitual de fármacos

El objetivo de esta pregunta era conocer si la toma de la medicación habitual pudiese afectar al normal funcionamiento del sistema inmune y esto afectase a la producción de anticuerpos tras la administración de la vacuna o al mantenimiento de un nivel

adecuado de anticuerpos. El número de sujetos que admitía la toma de medicación habitual se recoge en la tabla 15.

Tabla 15.-Consumo de medicación habitual

Medicación habitual	Nº de sujetos	Porcentaje
NO	312	86,9%
SI	47	13,1%
Total	359	100,0%

En nuestra muestra, un 13,1 % de los sujetos toma medicación de forma habitual y un 86,9 % no lo hace

4.3.6. Índice de masa corporal

En función del índice de masa corporal se clasificaron a los alumnos en tres grupos

- A: Bajo peso (IMC < 18,50)
- B: Normopeso (IMC: 18,50 a 24,99),
- C: Sobrepeso y obesidad (IMC >25,00).

Los resultados encontrados se exponen en la tabla 16.

Tabla 16.-Indice de masa corporal.

Grupos IMC	Nº de Sujetos	Porcentaje
Grupo A	38	10,6%
Grupo B	269	74,9%
Grupo C	52	14,5%
Total	359	100,0%

Observamos que el 74,9 % de los sujetos tiene un índice de masa corporal normal. Es más frecuente el sobrepeso y obesidad (14,5%) que los individuos con bajo peso (10,6%), a pesar de ser una población de edad mayoritariamente joven.

4.3.7. Consumo de alcohol

Respecto al consumo de alcohol se han establecido 3 grupos:

- Grupo1: No Consumo,
- Grupo 2: Consumo esporádico/de fin de semana,
- Grupo 3: Consumo habitual.

La descripción de los sujetos en relación al consumo de alcohol, queda descrita en la tabla 17.

Tabla 17.-Consumo de alcohol.

CONSUMO DE ALCOHOL	Nº de Sujetos	Porcentaje
Grupo 1	275	76,6%
Grupo 2	79	22,0%
Grupo 3	5	1,4%
Total	359	100,0%

En relación a la toma de bebidas alcohólicas, un alto porcentaje de los estudiantes, el 76,6 %, declararon en la encuesta no consumir ningún tipo de bebida alcohólica, tan solo un 22% admitió beber esporádicamente, coincidiendo con los fines de semana y un número muy reducido, 1,4 %, admitió el consumo de bebidas con alcohol de forma habitual.

4.3.8. Episodios recurrentes de herpes labial

Las recurrencias o episodios de reactivación producidos por el virus herpes simple tipo 1 (HSV-1), comúnmente conocido como herpes labial, ocasionan lesiones en mucosa oral, labios y cara. Estos brotes se asocian entre otros motivos a una disminución de las defensas, es decir a un trastorno del sistema inmunitario. En la tabla 18 exponemos los resultados obtenidos respecto a esta variable.

Tabla 18.-Episodios recurrentes por HSV-1

Episodios de Herpes Labial	Nº de Sujetos	Porcentaje
NO	320	89,1%
SI	39	10,9%
Total	359	100,0%

Hallamos que un 89,1% de los sujetos declara no sufrir habitualmente episodios de herpes labial frente a un 10,9 % que si los padecen.

4.4. RELACIÓN ENTRE EL NIVEL BASAL DE HBsAc Y LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

Con objeto de valorar si las variables epidemiológicas estudiadas son factores que pueden influir en la respuesta inmunológica a la vacuna frente al VHB, hemos estudiado la situación basal de HBsAc, es decir la concentración de anticuerpos al inicio del estudio, con los resultados de las variables epidemiológicas.

4.4.1. Edad

Los resultados de la asociación de la edad y los valores basales de anticuerpos quedan descritos en la tabla 19.

Tabla 19.-Asociación entre la edad y el nivel de basal de anticuerpos

		HBsAc BASAL		
		No Protegidos	Protección pobre	Protección buena
Edad	19 (n=259)	63 24,3%	91 35,1%	105 40,5%
	20 (n=42)	13 31,0%	17 40,5%	12 28,6%
	21 (n=19)	6 31,6%	8 42,1%	5 26,3%
	22 (n=13)	4 30,8%	6 46,2%	3 23,1%
	23 (n=6)	3 50,0%	1 16,7%	2 33,3%
	24 (n=3)	1 33,3%	1 33,3%	1 33,3%
	25 (n=1)	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
	26 (n=1)	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
	27 (n=2)	0 0,0%	2 100,0%	0 0,0%
	28 (n=1)	1 100,0%	0 0,0%	0 0,0%
	30 (n=2)	1 50,0%	0 0,0%	1 50,0%
	31 (n=2)	1	0	1

	50,0%	0,0%	50,0%
32 (n=1)	1	0	0
	100,0%	0,0%	0,0%
33 (n=1)	0	0	1
	0,0%	0,0%	100,0%
35 (n=1)	1	0	0
	100,0%	0,0%	0,0%
36 (n=2)	0	2	0
	0,0%	100,0%	0,0%
40 (n=1)	1	0	0
	100,0%	0,0%	0,0%
42 (n=1)	1	0	0
	100,0%	0,0%	0,0%
48 (n=1)	0	1	0
	0,0%	100,0%	0,0%
Total	97	129	133
	27,0%	35,9%	37,0%

Observamos que 259 alumnos (72,14%) tienen 19 años de edad, de estos, en el 24,3% no se detectan niveles protectores de HBsAc y en un 40,5% existe una muy buena protección frente al VHB.

No existen diferencias significativas entre la edad y los niveles basales de anticuerpos de los sujetos de la muestra de acuerdo a la prueba Chi-cuadrado ($p > 0,05$). La edad presenta correlación significativa negativa muy baja ($-0,112$; $p < 0,05$) con la detección de anticuerpos basales al aplicar el coeficiente de correlación R de Pearson, es decir al aumentar la edad baja el nivel de protección de anticuerpos.

4.4.2. Género

Los resultados de la asociación entre la variable género y los niveles basales de HBsAc quedan descritos en la tabla 20.

Tabla 20.-Asociación entre el género y los niveles basales de protección

	HBsAc BASAL			Total 1
	No Protegidos	Protección pobre	Protección buena	
Femenino	60	103	97	260
	23,1%	39,6%	37,3%	
Masculino	37	26	36	99
	37,4%	26,3%	36,4%	
Total	97	129	133	359
	27,0%	35,9%	37,0%	

Observamos que de los 97 alumnos no protegidos frente al VHB, 60 son mujeres y 37 varones y destacamos que 97 mujeres y 36 hombres poseían un nivel muy alto de anticuerpos protectores.

En este caso para averiguar la relación entre género y los niveles basales de protección, hemos utilizado la prueba t-student y apreciándose que no existen diferencias significativas entre ambos géneros al inicio del estudio respecto al nivel de anticuerpos HBsAc ($p > 0,05$). Es decir, el nivel de protección de las mujeres es similar al de los hombres obteniéndose una media de HBsAc en mujeres de 139 mUI/ml y en hombres de 104 mUI/ml). Hemos codificado el valor numérico de HBsAc de cada paciente como 1, 2 y 3, siendo:

- 1: HBsAc < 10 mUI/ml,
- 2: HBsAc entre 10-99 mUI/ml
- 3: HBsAc >100mUI/m

Hemos obtenido una media al inicio del estudio de los hombres de 1,99 y en las mujeres de 2,14, lo que significa que la mayoría de las mujeres tendrían una concentración basal de anticuerpos superior a la de los hombres.

4.4.3. Seguimiento del Calendario vacunal

336 sujetos declararon en la encuesta haber completado el calendario vacunal, eso representa un 93,6% del total. Los resultados de la asociación entre el seguimiento del calendario vacunal y los valores basales de anticuerpos quedan descritos en la tabla 21.

Tabla 21.-Asociación entre el seguimiento del calendario vacunal y los niveles basales de HBsAc

			HBsAc BASAL			Total
			No protegidos	Protección pobre	Protección buena	1
Calendario	No	Nº de Sujetos	23	0	0	23
		%	100,0%	,0%	,0%	
	SI	Nº de Sujetos	74	129	133	336
		%	22,0%	38,4%	39,6%	
Total	Nº de Sujetos	97	129	133	359	
	%	27,0%	35,9%	37,0%		

Se pone de manifiesto que efectivamente todos los sujetos que declararon no estar vacunados, no están protegidos y sin embargo de los 336 que habían seguido el calendario vacunal, 74 de ellos (22.0%) no están protegidos. Tenemos que destacar que 133 alumnos del total de participantes (37,0%), mantenían niveles de protección muy buena aunque hubieran transcurrido más de 5 años desde que recibieron la vacuna.

Al aplicar la prueba Chi-cuadrado, obtenemos diferencias significativas con la determinación basal de HBsAc entre los sujetos que han seguido el calendario y los que no ($p < 0,05$). El cumplimiento del calendario vacunal presenta correlación positiva baja con la determinación basal de anticuerpos de acuerdo al coeficiente de correlación R de Pearson y de forma significativa (0,363; $p < 0,05$), esto quiere decir que el cumplimiento se relaciona con un nivel adecuado de anticuerpos protectores.

4.4.4. Hábito tabáquico

Los resultados se expresan en la tabla 22.

Tabla 22.-Asociación entre el consumo de tabaco y los niveles basales de protección.

			HBsAc BASAL			Total
			No protegidos	Protección pobre	Protección buena	
Tabaco	NO	Nº de Sujetos	90	121	116	327
		%	27,5%	37,0%	35,5%	
	SI	Nº de Sujetos	7	8	17	32
		%	21,9%	25,0%	53,1%	
Total		Nº de Sujetos	97	129	133	359
		%	27,0%	35,9%	37,0%	

Del total de la muestra, solo 32 alumnos (8,9%) declaran ser consumidores de tabaco. Al enfrentar estos datos con la determinación basal de HBsAc encontramos que no existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores de acuerdo a la prueba Chi-Cuadrado ($p > 0,05$) y además existe correlación positiva muy baja con la determinación basal de anticuerpos de acuerdo al coeficiente de correlación R de Pearson aunque de forma no significativa (0,084; $p > 0,05$).

4.4.5. Toma habitual de fármacos

Solo 47 alumnos de un total de 359 participantes, declaró en la encuesta el tomar medicación de forma habitual. De estos, 15 sujetos (un 31,9% de los consumidores de fármacos) no tenían niveles de anticuerpos basales protectores en sangre frente al VHB. Los resultados quedan expuestos en la tabla 23.

Tabla 23.-Asociación entre el consumo de fármacos y los niveles basales de protección.

			HBsAc BASAL			Total
			No protegidos	Protección pobre	Protección buena	1
Fármacos	NO	Nº de Sujetos	82	111	119	312
		%	26,3%	35,6%	38,1%	
	SI	Nº de Sujetos	15	18	14	47
		%	31,9%	38,3%	29,8%	
Total	Nº de Sujetos	97	129	133	359	
	%	27,0%	35,9%	37,0%		

El consumo de fármacos no presenta diferencias significativas con HBsAc basal de acuerdo a la prueba Chi-Cuadrado ($p > 0,05$). Encontramos además una correlación negativa muy baja con la basal de acuerdo al coeficiente de correlación R de Pearson aunque de forma no significativa ($-0,059$; $p > 0,05$).

4.4.6. Índice de masa corporal

Los resultados obtenidos al enfrentar el índice de masa corporal en valor absoluto y los niveles de HBsAc basales demuestran que no existen diferencias significativas de acuerdo a la prueba Chi-Cuadrado ($p > 0,05$). Al aplicar el coeficiente de correlación de Pearson, encontramos una correlación negativa muy baja con la basal y de forma significativa ($-0,146$; $p < 0,05$). Lo cual indica que a mayor índice de masa corporal menor nivel de anticuerpos protectores.

En función del Índice de masa corporal, la Organización mundial de la Salud clasifica a los individuos en tres grupos:

- A. Infrapeso: IMC inferior a 18,5
- B. Normopeso: IMC entre 18,50 y 24,99
- C. Sobrepeso: IMC superior a 25

Hemos clasificado a los alumnos en función de su IMC codificado en estos tres grupos que marca la OMS. Los resultados obtenidos al enfrentar estos grupos a los niveles basales de HBsAc se reflejan en la tabla 24.

Tabla 24.-Asociación entre el índice de masa corporal y los niveles basales de protección

		HBsAc BASAL			Total	
		No protegidos	Protección pobre	Protección buena		
IMC	A	Nº de Sujetos	5	16	17	38
		%	13,2%	42,1%	44,7%	
	B	Nº de Sujetos	69	97	103	269
		%	25,7%	36,1%	38,3%	
	C	Nº de Sujetos	23	16	13	52
		%	44,2%	30,8%	25,0%	
Total	Nº de Sujetos	97	129	133	359	
	%	27,0%	35,9%	37,0%		

Grupo A: Infrapeso, **Grupo B:** Normopeso, **Grupo C:** Sobrepeso

Destacamos que un 44,2% de los sujetos del grupo C es decir, con sobrepeso y obesidad, no tenían niveles protectores de anticuerpos basales en sangre y tan solo un 25 % de los mismos poseía niveles de protección buena.

Al enfrentar el IMC codificado a los valores basales de anticuerpos protectores, se detectan diferencias significativas de acuerdo a la prueba Chi-Cuadrado ($p < 0,05$). El IMC codificado presenta correlación negativa muy baja con la basal de acuerdo al coeficiente de correlación R de Pearson y de forma significativa (-0,164; $p < 0,05$). Esto quiere decir que a mayor valor de IMC menor valor de HBsAc.

4.4.7. Consumo de alcohol

En la tabla 25 observamos que de los 97 sujetos participantes que no poseían niveles protectores de anticuerpos basales, 72 de ellos declararon en la encuesta no ser consumidores de bebidas alcohólicas.

Tabla 25.-Asociación entre el consumo de alcohol y los niveles basales de protección

		HBsAc BASAL			Total	
		No protegidos	Protección pobre	Protección buena		
Alcohol ¹	1	Nº de Sujetos	72	107	96	275
		%	26,2%	38,9%	34,9%	
	2	Nº de Sujetos	24	20	35	79
		%	30,4%	25,3%	44,3%	
	3	Nº de Sujetos	1	2	2	5
		%	20,0%	40,0%	40,0%	
Total	Nº de Sujetos	97	129	133	359	
	%	27,0%	35,9%	37,0%		

Alcohol¹: 1: No bebedor; 2: Bebedor esporádico o de fin de semana; 3. Bebedor habitual.

El consumo de alcohol no presenta diferencias significativas con HBsAc basal entre los sujetos de la muestra de acuerdo a la prueba Chi-Cuadrado ($p > 0,05$), y presenta correlación positiva muy baja con determinación basal de anticuerpos de acuerdo al coeficiente de correlación R de Pearson aunque de forma no significativa (0,031; $p > 0,05$).

4.4.8. Episodios recurrentes de herpes labial

Los resultados se reflejan en la tabla 26. Observamos que 39 sujetos, un 10,86% del total de participantes, declararon sufrir episodios recurrentes por virus herpes simple tipo 1. De estos, un 25,6%, es decir 10 estudiantes, no poseían niveles protectores de anticuerpos basales frente al VHB.

Tabla 26.-Asociación entre el herpes y los niveles basales de protección.

		HBsAc BASAL			Total	
		No protegidos	Protección pobre	Protección buena	1	
Herpes	No	Nº de Sujetos	87	114	119	320
		%	27,2%	35,6%	37,2%	
	Si	Nº de Sujetos	10	15	14	39
		%	25,6%	38,5%	35,9%	
Total	Nº de Sujetos	97	129	133	359	
	%	27,0%	35,9%	37,0%		

No existen diferencias significativas de acuerdo a la prueba Chi-Cuadrado ($p > 0,05$) al asociar la variable de presentar o no recidivas de herpes y los anticuerpos basales

encontrados en los participantes. Existe una correlación positiva muy baja con los niveles basales de anticuerpos de acuerdo al coeficiente de correlación R de Pearson aunque de forma no significativa (0,001; $p > 0,05$).

4.5. PROTOCOLO DE INMUNIZACIÓN

4.5.1. Grupo 1: Alumnos no protegidos

Siguiendo el protocolo establecido, a los 97 estudiantes catalogados como no protegidos tras el estudio inicial, les fue administrada una nueva pauta de revacunación. Tras realizar un nuevo control de HBsAc siguiendo las normas del estudio, a los alumnos que no respondieron a esta nueva revacunación o los que consiguieron una respuesta pobre, se les administró una nueva única dosis de vacuna, llamada dosis refuerzo. Los resultados obtenidos tras dicha actuación se reflejan en el diagrama 1.

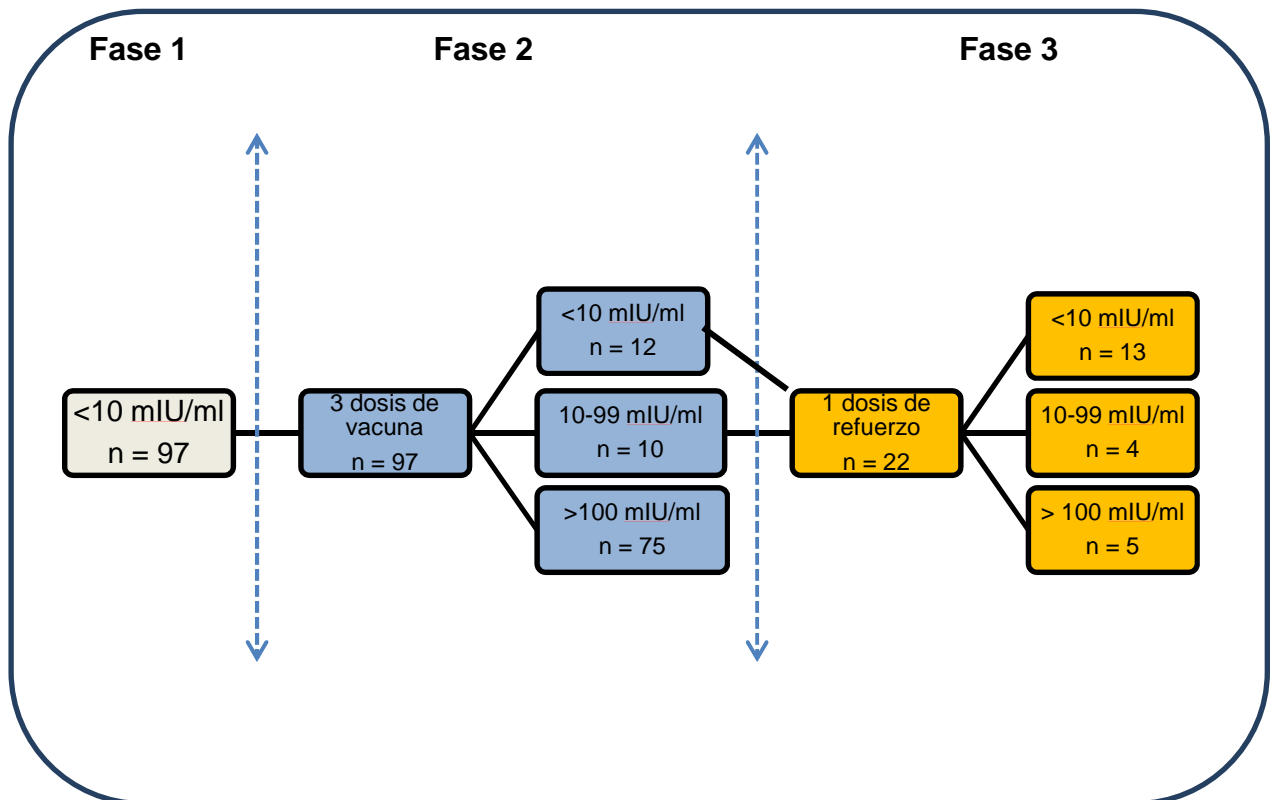


Diagrama 1.-Resultados obtenidos en los sujetos no protegidos tras aplicar el protocolo de revacunación

Tras administrar una nueva vacunación, 85 alumnos consiguieron niveles protectores (87,62%) y en 12 (12,37%) el nivel de HBsAc se mantuvo indetectable, < 10 mUI/ml. A los 22 alumnos que en esta segunda fase del estudio no consiguieron obtener un nivel mínimo protector de 100mUI/ml se les administró una única dosis de vacuna o refuerzo. Tras realizar una nueva determinación de HBsAc (Fase 3) se observa que 13 de los alumnos no respondedores, (13,04%) siguen sin alcanzar niveles protectores de HBsAc.

4.5.2. Grupo 2: Alumnos con protección pobre

A los 129 alumnos que tenían niveles pobres de protección entre 10-100 mIU/ml, se les administró una dosis extra de vacuna también denominada de refuerzo, para intentar conseguir niveles más altos de anticuerpos y se les volvió a determinar según el protocolo el nivel de HBsAc en suero. A aquellos que no consiguieron incrementar la concentración de anticuerpos por encima de 100mUI/ml, se les administró otra dosis de refuerzo. Los resultados se exponen en el diagrama 2.

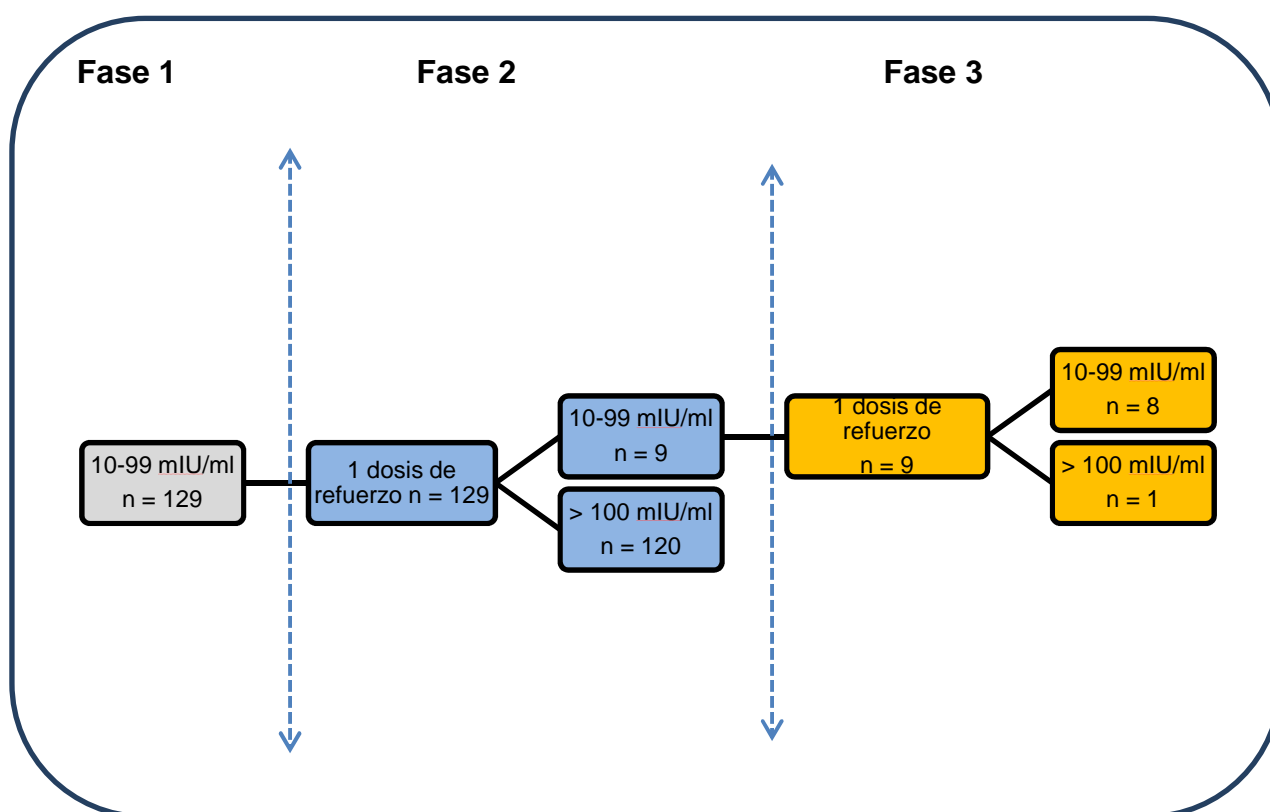


Diagrama 2.-Resultados obtenidos en los sujetos con protección pobre tras aplicar el protocolo de revacunación

Tras administrar la dosis de refuerzo, 120 alumnos (93,02%) incrementaron sus niveles de anticuerpos por encima de 100mUI/ml. En los 9 que no consiguieron mejorar su estado inmunitario frente al VHB, al administrar una nueva dosis de refuerzo, sólo en 1 de ellos se consiguió incrementar la concentración de HBsAc.

4.5.3. Grupo 3: Alumnos con protección buena

A los 133 alumnos con buena protección (HBsAc >100 mIU/ml) se les realizó antes de finalizar sus estudios universitarios, un control de HBsAc y a aquellos estudiantes cuyos niveles habían disminuido por debajo de 100mUI/ml se les administro una dosis de refuerzo según el protocolo establecido. Los resultados se exponen en el diagrama 3.

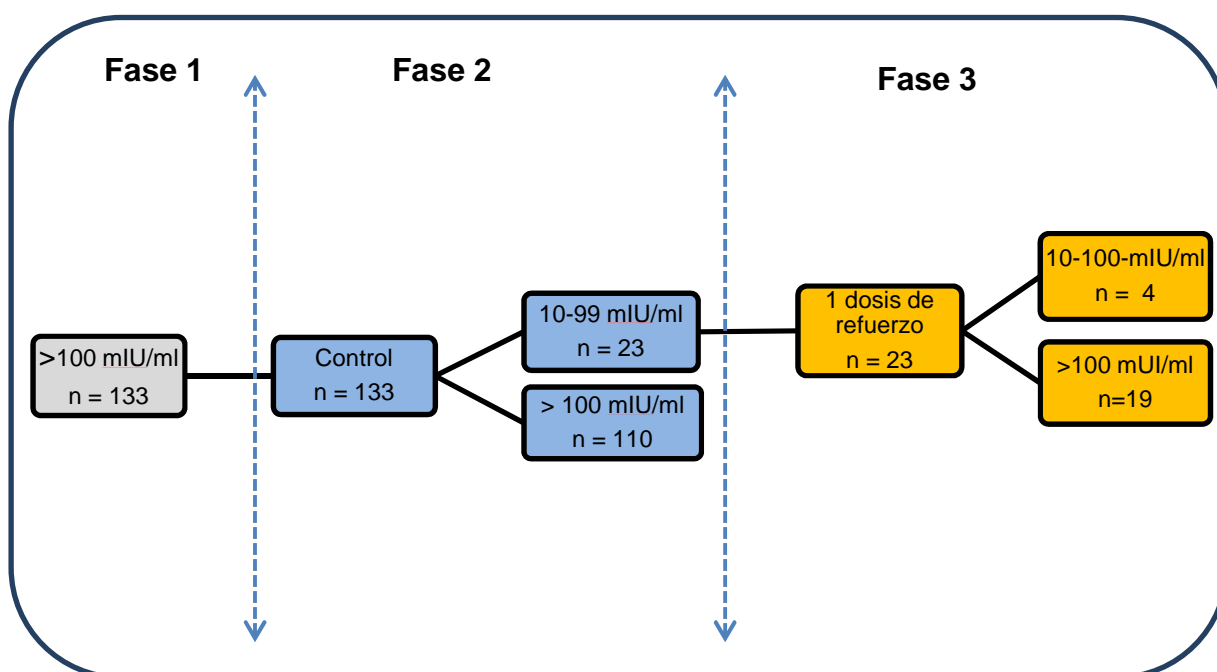


Diagrama 3.-Resultados obtenidos en los sujetos con protección buena tras aplicar el protocolo de revacunación

De los 133 alumnos con buena protección, 110 (82,7%) mantuvieron niveles altos en el último curso de la licenciatura o grado por tanto no se tuvo que realizar ninguna actuación con ellos. En los 23 que habían disminuido sus niveles de anticuerpos basales, al administrarles una dosis de refuerzo, 19 (82,60%) consiguieron nuevamente niveles de HBsAc superiores a 100mUI/ml en el último control de realizado, y 4 sujetos quedaron finalmente con protección pobre.

4.5.4. Comparación entre HBsAc inicial y final

En la tabla 27 se expone un resumen de los resultados iniciales y finales obtenidos tras aplicar el protocolo de inmunización establecido.

Tabla 27.- Resultados de HBsAc iniciales y finales tras aplicar el protocolo.

HBsAc: Situación Basal		HBsAc : Situación Final		
		No Protegidos	Protección pobre	Protección buena
No Protegidos	97	13 (13,40%)	4 (4,12%)	80 (82,47%)
Protección pobre	129	0 (0,0%)	8 (6,20%)	121 (93,79%)
Protección buena	133	0(0,0%)	4 (3,0%)	129 (96,99%)
TOTAL	359	13 (3,62%)	16 (4,45%)	330 (91,92%)

Como se observa de los 97 alumnos que al inicio del estudio no estaban protegidos frente al VHB, 84 (86,60%) han mejorado su nivel de seroprotección, 4 de ellos con niveles de protección pobres comprendidos entre 10-100mUI/ml y 80 (82,47%) han logrado unos niveles de protección superiores a 100mUI/ml.

De los 129 alumnos que al inicio del estudio tenían una protección pobre, 121 (93,79%) han mejorado su nivel de protección al alcanzar concentraciones de HBsAc superiores a 100mUI/ml. Asimismo se ha conseguido que de los 133 alumnos que al inicio del estudio tenían un buen nivel de anticuerpos protectores, 129 (96,99%) lo mantengan al final quedando 4 de ellos con un nivel de protección pobre.

En resumen de los 359 alumnos que forman parte de este estudio, 346 (96,37%) han finalizado la misma protegidos frente al VHB, y de ellos 330 sujetos (91,92%) con una buena protección.

En la figura 18 se representa de forma gráfica la evolución de la concentración basal y final de HBsAc tras aplicar el protocolo establecido en cada uno de los grupos

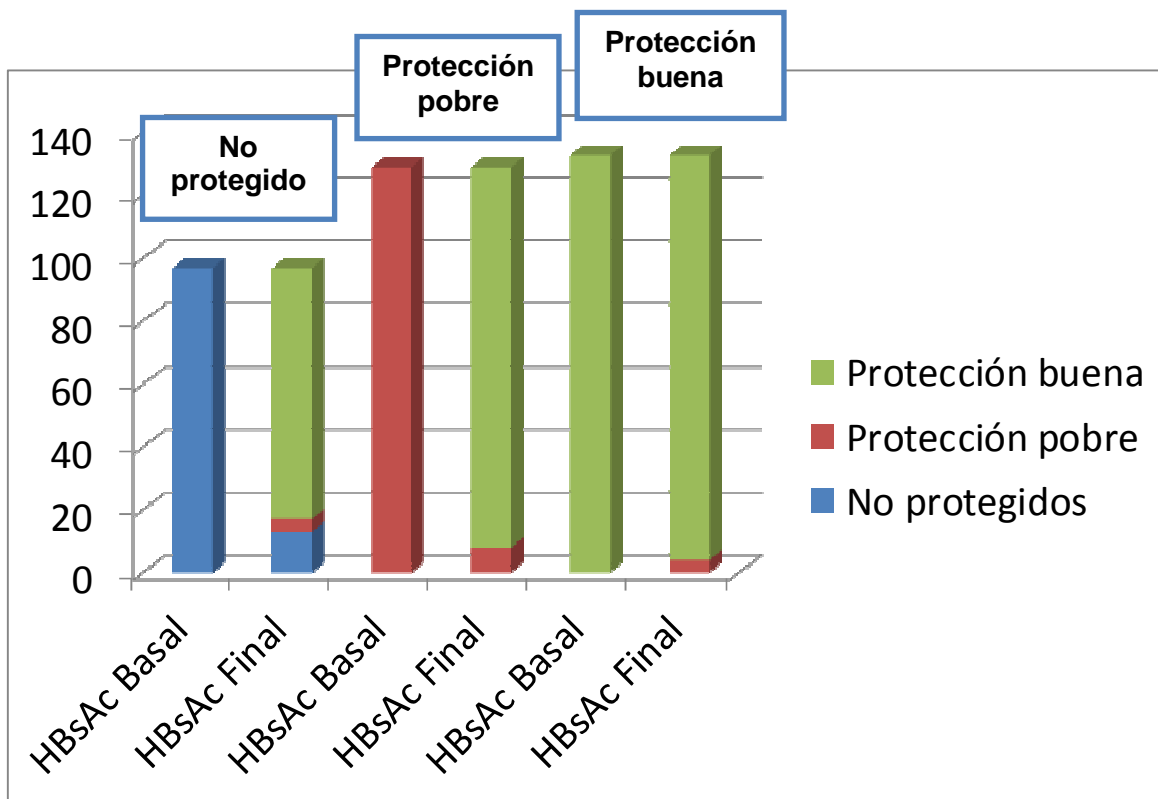


Figura 21.- Evolución de la concentración basal y final de HBsAc

Como se observa en todos los grupos se consigue mejorar de forma clara el estado inmunitario frente al VHB. Existen diferencias significativas al aplicar la prueba Chi-Cuadrado ($p < 0,05$) entre los niveles basales de HBsAc y los obtenidos al final del estudio. Asimismo existe una correlación positiva y significativa (0,244; $p < 0,05$) en relación a su nivel de seroprotección.

En la figura 19 podemos ver cuál ha sido la evolución encontrada, según el título de HBsAc en valores absolutos, al inicio y al final del estudio alcanzado por los sujetos tras la intervención.

Observamos que la mayoría de los individuos alcanzaron niveles de anticuerpos HBsAc muy satisfactorios para el posterior desarrollo de su actividad profesional.

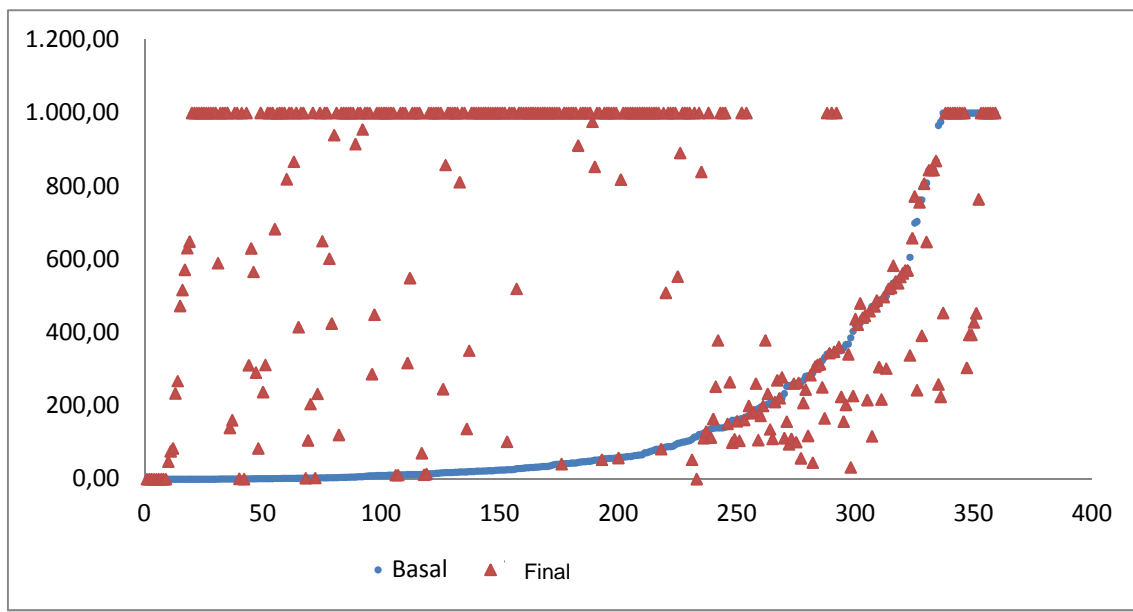


Figura 22.- Situación basal y final de HBsAc según título

4.6. RELACIÓN ENTRE EL NIVEL FINAL DE HBsAc Y LAS VARIABLES DE LA ENCUESTA

Hemos enfrentado el título final de anticuerpos alcanzado por los sujetos al finalizar el estudio, con las diferentes variables recogidas en la encuesta.

4.6.1. Edad

Los resultados de la asociación edad y HBsAc final quedan descritos en la tabla 28.

Tabla 28.-Asociación entre la edad y los niveles finales de HBsAc

		DETERMINACIÓN FINAL DE HBsAc		
		No protegidos	Protección pobre	Protección buena
Edad	19 (n=259)	8 3,0%	13 5,0%	238 91,8%
	20 (n=42)	1 2,3%	2 4,7%	39 92,8%
	21 (n=19)	1 5,2%	0 0,0%	18 94,7%
	22 (n=13)	0 0,0%	1 7,6%	12 92,3%
	23 (n=6)	0 0,0%	0 0,0%	6 100,0%
	24 (n=3)	0 0,0%	0 0,0%	3 100,0%
	25 (n=1)	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
	26 (n=1)	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
			0,0%	0,0%

	DETERMINACIÓN FINAL DE HBsAc		
	No protegidos	Protección pobre	Protección buena
27 (n=2)	0 0,0%	0 0,0%	2 100,0%
28 (n=1)	1 100,0%	0 0,0%	0 0,0%
30 (n=2)	1 50%	0 0,0%	1 50%
31 (n=2)	0 0,0%	0 0,0%	2 100,0%
32 (n=1)	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
33 (n= 1)	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
35 (n=1)	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
36 (n=2)	0 0,0%	0 0,0%	2 100,0%
40 (n=1)	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
42 (n=1)	1 100,0%	0 0,0%	0 0,0%
48 (n=1)	0 0,0%	0 0,0%	1 100,0%
Total	13 3,6%	16 4,4%	330 91,9%

Observamos que entre los alumnos con 19 años, que es la edad más frecuente y tras aplicar el protocolo de inmunización un 91,8% alcanza niveles de protección adecuados frente al VHB, y solamente 8 sujetos finalizan el estudio como no protegidos.

Existen diferencias significativas entre la edad y los niveles finales de anticuerpos encontrados en los participantes de acuerdo a la prueba Chi-cuadrado ($p < 0,05$) La edad presenta correlación negativa (-0,104; $p < 0,05$) con la detección de anticuerpos finales de forma significativa, al aplicar el coeficiente de correlación R de Pearson, es decir al bajar la edad de los sujetos sube el nivel de anticuerpos.

4.6.2. Género

Los resultados obtenidos de la asociación entre la variable género y los niveles finales de anticuerpos quedan descritos en la tabla 29.

Tabla 29.-Asociación entre el género y los niveles finales de HBsAc

		DETERMINACIÓN FINAL HBsAc			Total
		No protegidos	Protección pobre	Protección buena	
Género	Femenino	5 1,9%	12 4,6%	243 93,46%	260
	Masculino	8 8,0%	4 4,0%	87 87,8%	
Total		13 3,6%	16 4,4%	330 91,9%	359

Observamos que al finalizar el estudio 13 sujetos no alcanzan niveles protectores de anticuerpos, de ellos, 8 pertenecen al género masculino, representando a un 8,0% del total de alumnos varones, mientras que 5 lo son del femenino, es decir un 1,9% del total de mujeres participantes. Para averiguar si existen diferencias significativas entre el hecho de pertenecer al género masculino o femenino y el nivel final de anticuerpos, hemos utilizado la prueba t-student, apreciándose la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$). La media del valor de HBsAc final determinado en las mujeres 673 mUI/ml, es similar a la media de los hombres, 678 mUI/ml.

Si codificamos el valor numérico del nivel de HBsAc, en una variable codificada en grupos de respuesta como 1, 2 y 3, siendo:

- 1: HBsAc < 10 mUI/ml,
- 2: HBsAc entre 10-99 mUI/ml
- 3: HBsAc >100mUI/ml,

Detectamos que la media al final del estudio de los hombres es de 2,80 y las mujeres 2,92. Los valores se corrigen al alza tras el protocolo de inmunización, lo que significa que tanto las mujeres como los hombres estarían cercanos al grupo 3 de respuesta.

4.6.3. Seguimiento del calendario vacunal

El 6,4% del total de alumnos participantes (23 sujetos) declararon en la encuesta no haber completado el calendario vacunal y se comprobó efectivamente que su determinación basal de HBsAc era negativa. Tras seguir el protocolo establecido solo en 4 sujetos no se detectó HBsAc en la determinación final, lo que representa un 17,3% de los alumnos que inicialmente no estaban protegidos. Los resultados se exponen en la tabla 30.

Tabla 30.-Asociación entre el seguimiento del calendario vacunal y los niveles finales de HBsAc.

	DETERMINACIÓN FINAL DE HBsAc			Total
	No protegidos	Protección pobre	Protección buena	
Calendario No	4 17,3%	0 0,0%	19 82,6%	23
Si	9 2,6%	16 4,7%	311 92,5%	336
Total	13 3,6%	16 4,4%	330 91,9%	359

4.6.4. Hábito tabáquico

Entre los alumnos consumidores de tabaco, el mayor porcentaje, un 90,6% finaliza con un nivel de anticuerpos >100mUI/ml, quedando no protegidos un 6,2%. Tabla 31.

Tabla 31.-Asociación entre el hábito tabáquico y los niveles finales de HBsAc

	DETERMINACIÓN FINAL DE HBsAc			Total
	No protegidos	Protección pobre	Protección buena	
Tabaco No	11 3,3%	15 4,5%	301 92,0%	327
Si	2 6,2%	1 3,1%	29 90,6%	32
Total	13 3,6%	16 4,4%	330 91,9%	359

Al enfrentar la variable tabaquismo con la determinación final de HBsAc encontramos que el consumo de tabaco no presenta diferencias significativas con la determinación final de anticuerpos de acuerdo a la prueba Chi-cuadrado ($p > 0,05$) y además presenta correlación negativa con la determinación final de anticuerpos de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson de forma no significativa ($-0,029$; $p > 0,05$).

4.6.5. Toma habitual de fármacos

Encontramos que entre los sujetos que toman medicación habitual el 2,1% queda sin niveles adecuados de protección al final del estudio y el 91,4%, 43 alumnos, alcanza niveles protectores >100mUI/ml. Los resultados se exponen en la tabla 32.

Tabla 32.-Asociación entre el consumo de medicación habitual y los niveles finales de HBsAc.

		DETERMINACION FINAL DE HBsAc			Total
		No protegidos	Protección pobre	Protección buena	
Fármacos	No	12 3,8%	13 4,1%	287 91,9%	312
	Si	1 2,1%	3 6,3%	43 91,4%	
Total		13 3,6%	16 4,4%	330 91,9%	359

Al asociar la variable del consumo habitual de medicación con la determinación final de HBsAc encontramos que el consumo de fármacos no presenta diferencias significativas de acuerdo a la prueba Chi-cuadrado ($p > 0,05$) y presenta correlación positiva con la determinación final de anticuerpos de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson de forma no significativa ($0,010$; $p > 0,05$).

4.6.6. Índice de masa corporal

Los resultados obtenidos al enfrentar el índice de masa corporal en valor absoluto y los niveles de HBsAc finales demuestran que no existen diferencias significativas de acuerdo a la prueba Chi-Cuadrado ($p > 0,05$). Al aplicar el coeficiente de correlación de Pearson, encontramos una correlación negativa muy baja con la determinación final de anticuerpos y de forma significativa ($-0,180$; $p < 0,05$). Lo cual indica que a mayor índice de masa corporal menor nivel de anticuerpos protectores al final del estudio.

Al clasificar a los alumnos en función del IMC en los tres grupos (A, B, C), que marca la OMS, los resultados obtenidos al enfrentar estos grupos a los niveles finales de HBsAc se reflejan en la tabla 33.

Tabla 33.-Asociación entre el índice de masa corporal y los niveles finales de HBsAc

	DERTERMINACIÓN FINAL DE HBsAc			Total
	No protegidos	Protección pobre	Protección buena	
IMC A	1 2,6%	2 5,2%	35 92,1%	38
B	7 2,6%	10 3,7%	252 93,6%	269
C	5 9,6%	4 7,6%	43 82,6%	52
Total	13 3,6%	16 4,4%	330 91,9%	359

Grupo A: Infrapeso, Grupo B: Normopeso, Grupo C: Superior

Destacamos que un 82,6% de los sujetos con un índice de masa corporal superior o igual a 25 alcanza un nivel de protección buena al finalizar el protocolo, frente a un 93,6% de los alumnos cuyo IMC se encuentra dentro de los valores normales.

Al enfrentar el IMC codificado a los valores finales de anticuerpos protectores, observamos diferencias cuasi-significativas con la determinación final de HBsAc entre los sujetos de la muestra de acuerdo a la prueba Chi-Cuadrado ($p=0,084$). El IMC codificado presenta correlación negativa con la final de acuerdo al coeficiente de correlación R de Pearson y de forma significativa ($-0,111$; $p<0,05$). Esto quiere decir que a mayor valor de IMC menor valor de HBsAc finales.

4.6.7. Consumo de alcohol

Los resultados se expresan en la tabla 34.

Tabla 34.-Asociación entre el consumo de alcohol y los niveles finales de HBsAc.

	DETERMINACIÓN FINAL DE HBsAc			Total
	No protegidos	Protección pobre	Protección buena	
Alcohol 1	8 2,9%	14 5,0%	253 92,0%	275
2	5 6,3%	2 2,5%	72 91,1%	79
3	0 0,0%	0 0,0%	5 100,0%	5
Total	13 3,6%	16 4,4%	330 91,9%	359

Alcohol¹: 1: No bebedor; 2: Bebedor esporádico o de fin de semana; 3: Bebedor habitual.

Al asociar la variable del consumo de bebidas alcohólicas con la determinación final de HBsAc encontramos que no existen diferencias significativas de acuerdo a la prueba

Chi-cuadrado ($p>0,05$) y además presenta correlación negativa de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson de forma no significativa ($-0,023$; $p>0,05$).

4.6.8. Episodios recurrentes de herpes labial

En la tabla 35 observamos que de los sujetos que declaran sufrir episodios recurrentes de herpes labial, al finalizar el protocolo, un 12,8% permanece no protegido frente a la infección por el VHB. Sin embargo del grupo de sujetos que no sufren brotes recurrentes de esta enfermedad, solo un 2,5% queda en situación de no protección.

Tabla 35.-Asociación entre episodios recurrentes de Herpes labial y niveles finales de HBsAc.

	DETERMINACIÓN FINAL DE HBsAc			Total
	No protegidos	Protección pobre	Protección buena	
Herpes No	8 2,5%	15 4,6%	297 92,8%	320 100,0%
Herpes Si	5 12,8%	1 2,5%	33 84,6%	39 100,0%
Total	13 3,6%	16 4,4%	330 91,9%	359 100,0%

Al asociar esta variable con la determinación final de HBsAc encontramos que los episodios recurrentes de herpes labial presenta diferencias significativas de acuerdo a la prueba Chi-cuadrado ($p<0,05$) y además presenta correlación negativa de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson de forma significativa ($-0,137$; $p<0,05$). Esto quiere decir existe mayor concentración de anticuerpos entre aquellos sujetos que no sufren episodios de herpes labial.

4.7. RESUMEN DE RESULTADOS

En las tablas 36 y 37 aparecen reflejadas la prueba Chi-cuadrado y el coeficiente de correlación de Pearson de las variables epidemiológicas en la situación basal y final de HBsAc.

Tabla 36.-Asociación entre variables y niveles basales de HBsAc

SIGNIFICACIÓN	HBsAc BASAL		HBsAc FINAL	
	Chi-cuadrado de Pearson	Valor Sig. asintótica (bilateral)	Chi-cuadrado de Pearson	Valor Sig. Asintótica (bilateral)
Edad	36,754	0,434	69,874	0,001*
Género	8,999	0,011*	7,804	0,020*
Calendario	66,376	0*		
Tabaco	3,964	0,138	0,817	0,665
Fármacos	1,333	0,513	0,784	0,676
IMC valor	495,458	0,714	523,128	0,381
IMC codificado	12,136	0,016*	8,213	0,084*
Alcohol	5,146	0,273	3,335	0,503
Herpes	0,124	0,940	10,831	0,004*

Destacamos que en la situación basal existen diferencias significativas al aplicar el test Chi-cuadrado con el género ($p=0,011$), el cumplimiento del calendario vacunal ($p=0,0$) y el IMC codificado ($p=0,016$).

La situación es diferente al finalizar el estudio obteniéndose diferencias significativas con la edad ($p=0,001$), el género ($p=0,020$), y episodios recurrentes de herpes labial ($p=0,004$). Observamos que el índice de masa corporal, es significativo en la situación inicial y cuasi significativo en la situación final, esto se puede explicar porque al mejorar el nivel final de anticuerpos protectores, hemos homogeneizado la muestra.

Tabla 37.-Asociación entre variables y niveles finales de HBsAc.

CORRELACIÓN	HBsAc BASAL		HBsAc FINAL	
	R de Pearson	Valor Sig. aproximada	R de Pearson	Valor Sig. aproximada
Edad	-0,112	0,033	-0,104	0,048*
Género	-0,086	0,105*	-0,125	0,018*
Calendario	0,363	0,000		
Tabaco	0,084	0,114	-0,029	0,580
Fármacos	-0,059	0,262	0,010	0,853
IMC valor	-0,146	0,006*	-0,180	0,001*
IMC codificado	-0,164	0,002*	-0,111	0,035*
Alcohol	0,031	0,560	-0,023	0,667(c)

Herpes	0,001	0,985	-0,137	0,009*
---------------	-------	-------	--------	---------------

Al aplicar el coeficiente de correlación de Pearson obtenemos correlaciones significativas en la situación basal en género, IMC valor absoluto y codificado, y en la situación final la correlación es significativa en la edad, el género, el IMC en valor absoluto y codificado y episodios recurrentes de herpes labial.

Estadísticamente el tratamiento de los resultados para la variable género, ha sido distinto ya que hemos codificado los niveles de anticuerpos en:

- 1: HBsAc < 10 mUI/ml,
- 2: HBsAc entre 10-99 mUI/ml
- 3: HBsAc >100mUI/ml,

En la tabla 38 observamos cómo quedan distribuidos los alumnos participantes en este estudio según esta variable, al inicio y al final tras aplicar el protocolo establecido.

Tabla 38.-Distribución de los alumnos según su género al inicio y final del estudio

	DETERMINACIÓN BASAL DE HBsAc				DETERMINACIÓN FINAL DE HBsAc			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Mujer	60 23,07%	103 39,61%	97 37,30%	260 100,0%	5 1,92%	12 4,61%	243 93,46%	260
Varón	37 37,37%	26 26,26%	36 36,36%	99 100,0%	8 8,08%	4 4,04%	87 87,87%	99
Total	97 27,01%	129 35,93%	133 37,04%	359 100,0%	13 3,62%	16 4,45%	330 91,92%	359

Apreciamos que al inicio del estudio solo el 37,30% de las mujeres estaban incluidas en el grupo 3 y sin embargo cuando este finaliza el porcentaje se eleva al 93,46%. En los hombres existe esta misma tendencia pero la tendencia al alza es menor.

Destacamos que al inicio del estudio 38,14% de los no respondedores son hombres y sin embargo al final del estudio este porcentaje se eleva al 61,53%, es decir, las mujeres son mejores respondedoras a la inmunización con la vacuna que los hombres.

Al aplicar la prueba t-student, se aprecia que no existen diferencias significativas entre ambos géneros al inicio del estudio respecto al nivel de anticuerpos HBsAc ($p > 0,05$) y

sin embargo si existen diferencias significativas entre ambos géneros ($p < 0,05$) al finalizar el mismo.

4.8. INFLUENCIA DE LOS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Para analizar las causas que pueden influir en que unos sujetos respondan mejor que otros, tras aplicar el protocolo de inmunización, hemos analizado las variables solamente de los 226 sujetos susceptibles de modificar su situación inmunológica, es decir los 97 que inicialmente no estaban protegidos y los 129 que tenían una protección pobre. En función de su respuesta inmunológica final, estos alumnos se han distribuido en dos grupos:

No respondedores al protocolo: 21 sujetos que no han mejorado su nivel inmunológico tras la administración de vacuna o dosis de refuerzo, constituido por 13 sujetos de los inicialmente no protegidos y 8 pertenecientes al grupo de protección pobre.

Respondedores al protocolo: 205 alumnos que han mejorado su concentración de HBsAc al finalizar el estudio, que incluye: 4 sujetos que en inicio no estaban protegidos y finalizan con una protección pobre, 80 sujetos que inicialmente no estaban protegidos y finalizan con una protección buena, y 121 sujetos que inicialmente tenían una protección pobre y al final del estudio alcanza niveles de protección buena, es decir $>100\text{mUI/ml}$.

Para analizar si alguna variable ha influido en la respuesta inmunológica hemos empleado la prueba t-student y para ello hemos codificado los anteriores grupos:

- No respondedores al protocolo: 1
- Respondedores al protocolo: 2

En primer lugar hemos analizado aquellas variables que permiten realizar una media numérica: edad, IMC y concentración de HBsAc. Los resultados se reflejan en la tabla 39.

Tabla 39.-Relación de las medias de las variables numéricas del estudio al inicio y final del mismo.

SUJETOS		Edad	IMC valor	HBsAc Basal	HBsAc final
Respondedores (n=205)	Media	20,22	22,01	31,92	863,26
No respondedores (n=21)	Media	21,19	24,18	13,65	13,84

Destaca el gran incremento de anticuerpos logrado, pasando de una media basal de 31,92 a una media final de 863,26, es decir se ha logrado multiplicar por 27 la concentración inicial de anticuerpos. Al aplicar la t-student a los valores iniciales y finales de HBsAc hemos obtenido una $p < 0,05$ ($p = 0,000$), lo que significa que respecto al HBsAc el grupo inicial y final son muy distintos que es lo que queríamos conseguir. También se han obtenido diferencias significativas con el IMC entre respondedores y no respondedores ($p = 0,001$).

En la tabla 40 se reflejan los resultados de las variables no numéricas de ambos grupos, respondedores y no respondedores.

Tabla 40.-Variables epidemiológicas de no respondedores y respondedores.

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS		NO RESPONDEDOR N=21	RESPONDEDOR N=205
Género	Masculino (n=63)	10 (15,87%)	53 (84,12%)
	Femenino (n=163)	11 (6,74%)	152 (93,25%)
Tabaco	No (n=211)	18 (8,53%)	193 (91,46%)
	Si (n=15)	3 (20%)	12 (80%)
Fármacos	No (n=47)	17 (36,17%)	30 (63,82%)
	Si (n=179)	4 (2,23%)	175 (97,77%)
IMC codificado	A (n=21)	2 (9,52%)	19 (90,48%)
	B (n=165)	11 (6,67%)	154 (93,33%)
	C (n=40)	8 (20,0%)	32 (80,0%)
Alcohol	A (n=180)	16 (8,89%)	164 (91,11%)
	B (n=43)	5 (11,63%)	38 (88,37%)

	C (n=3)	0 (0%)	3 (100,0%)
Herpes	No (n=201)	15 (7,46%)	186 (92,54%)
	Si (n=25)	6 (24,0%)	19 (76,00%)

Hemos encontrado diferencias significativas ($p < 0,05$) entre ambos grupos, (respondedores y no respondedores), en las variables género ($p = 0,034$), IMC codificado ($p = 0,050$), episodios de recurrencias de herpes ($p = 0,007$). En cambio no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$) en el resto de variables.

Para analizar las variables que arrojan diferencias significativas entre ambos grupos hemos utilizado nuevamente una prueba t-student. Para ello hemos codificado como:

- No respondedor al protocolo: 1
- Respondedor al protocolo: 2

Con este tipo de análisis se considerarán mejores respondedores aquellos sujetos cuya media se aproxime al 2 (respondedor al protocolo).

Los resultados obtenidos para la variable género se exponen en la tabla 41.

Tabla 41.-Asociación entre el género y los grupos 1 y 2

Género	Media	Número de sujetos
Hombre	1,83	63
Mujer	1,93	163
Total	1,90	226

Observamos que existe un mayor número de mujeres en el grupo 2 que en el grupo 1 ya que su media (1,93) se aproxima más al 2 que la media de los sujetos varones (1,83). Es decir las mujeres son mejores respondedoras que los hombres.

Los resultados obtenidos para el IMC se expresan en la tabla 42.

Tabla 42.-Asociación entre el IMC codificado y los grupos 1 y 2.

IMC	Media	Número de Sujetos
A	1,86	21
B	1,93	165
C	1,78	40
Total	1,90	226

Grupo A: Infrapeso, **Grupo B:** Normopeso, **Grupo C:** Sobrepeso

Los individuos con normopeso son los que mejor responden ya que su media es de 1,93 muy cercano al valor 2, le siguen los alumnos con bajopeso con una media de 1,86 y los peores respondedores son aquellos alumnos que presentan sobrepeso.

Los resultados obtenidos al analizar la variable recidivas de herpes labial se expresan en la tabla 43.

Tabla 43.-Asociación entre recidivas de herpes labial y los grupos 1 y 2.

Herpes	Media	Número de Sujetos
Sí	1,76	25
NO	1,92	201
Total	1,90	226

Observamos que los individuos que habitualmente no sufren episodios de herpes labial son mejores respondedores ya que su media es de 1,92 frente a los alumnos que sí sufren recidivas por el HSV-1 cuya media es de 1,76.

4.9. EFECTO BOOSTER

De los 359 alumnos que participaron en el estudio, a 249 se les administró una revacunación completa, una dosis de refuerzo o ambas cosas. En estos alumnos hemos procedido a analizar su nivel basal de anticuerpos y el valor final obtenido con objeto de demostrar en cuántos alumnos se ha producido un efecto booster, es decir, se ha conseguido multiplicar por cuatro su concentración inicial de HBsAc.

Los resultados obtenidos se reflejan en la tabla 44.

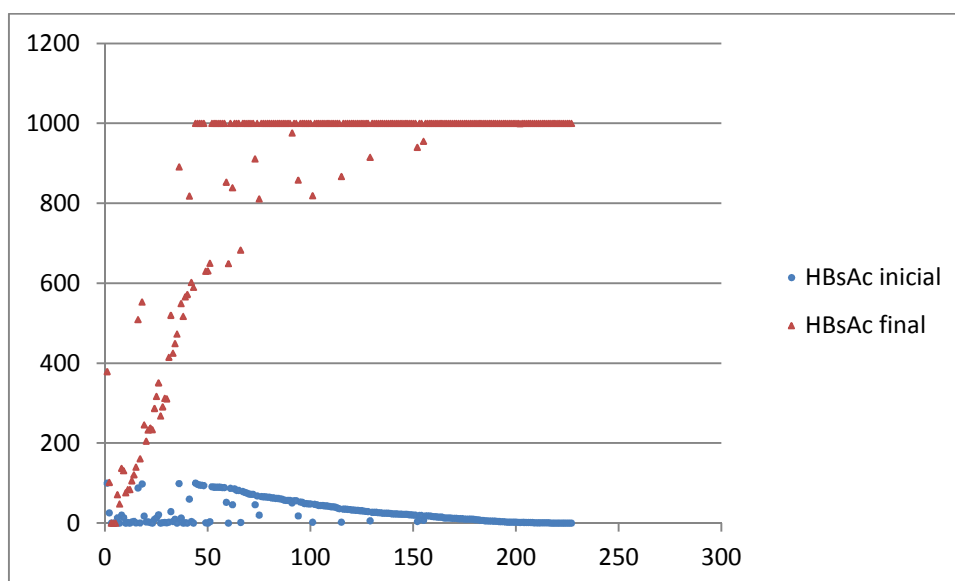
Tabla 44.- Efecto Booster tras administrar el protocolo establecido.

VARIACIÓN EN LA CONCENTRACIÓN DE HBsAc ENTRE BASAL Y FINAL	NÚMERO DE ALUMNOS	PORCENTAJE
NO EFECTO BOOSTER	27	10,84 %
EFECTO BOOSTER	222	89,15 %
TOTAL	249	100,00 %

Destacamos que solo 27 alumnos de los 249 que se les administró vacuna o dosis de refuerzo no consiguieron mejorar los niveles basales de anticuerpos, los 222 restantes (89,15%) consiguieron incrementar como mínimo en 4 veces la concentración inicial de anticuerpos.

En la figura 20 se representa el incremento de HBsAc tras administrar la vacuna o dosis de refuerzo paciente a paciente.

Figura 23.- Representación del efecto Booster tras administrar el protocolo



4.10. VARIACIÓN ENTRE SITUACIÓN INICIAL Y FINAL

Para valorar si el protocolo de inmunización establecido ha tenido éxito o los resultados obtenidos se deben al azar hemos aplicado el índice de Kappa.

Es un índice de concordancia que trata de medir el grado de acuerdo entre la situación final e inicial de HBsAc.

En nuestro estudio se demuestra según el Índice de kappa (0,000) que la concordancia entre la situación inicial y final es insignificante lo que demuestra que se ha producido variación entre la situación inicial y la situación final como era deseable y con un nivel de significación ($p < 0,00$). Esto quiere decir los alumnos que comienzan el estudio han dejado de parecerse a los alumnos que terminan el mismo tras la aplicación del protocolo de inmunización.



DISCUSIÓN

La Hepatitis B es una enfermedad de distribución geográfica mundial que puede evolucionar a formas crónicas que pueden producir la muerte del individuo por cirrosis y carcinoma hepatocelular⁵⁷. La inmunización activa frente al VHB es necesaria para prevenir la enfermedad clínica, impedir el desarrollo de portadores y la transmisión del virus a personas susceptibles⁵⁸, por tanto el desarrollo de una vacuna que confiere protección frente a ella, ha sido un logro para el control de esta enfermedad. La eficacia de la vacuna en individuos inmunocompetentes es excelente, tanto en el desarrollo de la producción de anticuerpos como en la prevención de la infección. Sin embargo, existe una proporción de individuos que no responde a la vacuna y es importante identificar los factores que determinan esta insuficiente respuesta inmunitaria⁶⁰.

La vacunación del VHB es una de las estrategias para combatir el riesgo de infección derivado de determinadas exposiciones accidentales y ocupacionales, ya que el personal sanitario presenta anticuerpos específicos protectores tras la vacunación primaria, sin olvidar las medidas de protecciones de barrera y las precauciones estándar que también están dirigidas a la prevención de otras infecciones de las que no se dispone de vacuna como el VHC y el VIH^{61,62}.

En el colectivo sanitario formado por los Odontólogos la prevalencia de marcadores del VHB aumenta con los años de ejercicio de la profesión, lo que confirma la existencia de contacto con el virus, y por lo tanto la probabilidad de infección⁶³. Por esta razón, es importante considerar a los dentistas como grupo de riesgo y por ello deben estar protegidos a dicha infección durante toda su carrera profesional.

El protocolo de inmunización en la Facultad de Odontología tiene como objetivo controlar y garantizar la protección contra el VHB antes de que los estudiantes realmente se involucren en prácticas clínicas⁶⁴ o salgan al mundo laboral^{65,66,67}.

Los estudiantes incluidos en este estudio habían recibido la vacuna contra el VHB como pre-adolescentes, pero no habían sido sometidos a pruebas serológicas de detección de HBsAc después de la vacunación que indicaran si se habían producido anticuerpos, es decir, si la vacuna había sido efectiva o si por el contrario no había habido respuesta inmunológica. Se ha demostrado que el control postvacunal, de HBsAc es rentable⁶⁸ y está recomendado en el personal sanitario en riesgo de infección ya que en el caso de exposición percutánea y / o cutaneomucosa accidental

puede ser necesario tomar medidas profilácticas postexposición en los individuos no protegidos⁶⁹.

Los estudiantes de Odontología, futuros profesionales sanitarios debería hacerse un test postvacunal y recibir dosis adicionales de vacuna, si fuera preciso, debido a que tienen un alto riesgo laboral para infectarse por el VHB. Por ello consideramos importante reconocer previamente a aquellos alumnos con baja protección inmunológica para poder realizar una revacunación, lo cual resultaría al final coste-efectivo. Las medidas a tomar a los “no respondedores” serían aumentar la dosis de inoculación con el doble de antígeno (40 µg) o utilizar otra pauta de vacunación con un mayor número de dosis^{70,71}.

La inmunización antihepatitis B ha sido generalmente bien aceptada por parte del colectivo de Odontólogos, ya que presenta una elevada tasa de respuesta inmunológica⁷² y sobre todo desde que se dispone de la vacuna recombinante sintetizada por ingeniería genética que dejó atrás el uso de la antigua vacuna plasmática por temor a la transmisión del VIH.

En nuestro estudio la vacuna utilizada ha sido Engerix B® 20µg. Desconocemos la vacuna que recibieron en la edad de preadolescentes ya que en España han existido otras vacunas autorizadas para la inmunización. Trabajos consultados muestran que la marca de vacuna administrada, influiría en el título máximo de anticuerpos de superficie alcanzados tras la primovacunación en el caso de que tengan diferente concentración⁴⁰, como 10µg frente a otras con 20µg de HBsAg, aunque esto no influiría en la seroconversión global⁷³.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones, una de ellas es que los datos referentes al cumplimiento del calendario vacunal fueron recogidos de la encuesta que rellenaron los propios estudiantes, y no fue posible verificarlo por los registros médicos; esto introduce una posibilidad de sesgo en la clasificación inicial de los sujetos respecto a los niveles de anticuerpos basales registrados.

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

En el caso de que exista intención de extrapolar nuestros resultados a la población general puede aparecer un error de selección denominado sesgo del “sujeto sano” por el que se puede suponer una infraestimación en el porcentaje de respuestas inadecuadas a la vacuna respecto a la esperada en el mismo grupo de edad u otros grupos edad.

Vamos a proceder a realizar la discusión de nuestros resultados siguiendo el esquema utilizado en la exposición de los mismos

5.1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y HBsAc BASAL

Los 359 alumnos de la Facultad de Odontología procedían de cinco promociones diferentes y a todos ellos se les realizó una determinación de HBsAc cuando comenzaban el segundo curso de su licenciatura o grado para valorar si se encontraban adecuadamente protegidos frente a un posible contacto en su práctica profesional con el VHB.

La técnica que hemos utilizado para detectar anticuerpos ha sido la quimioluminiscencia. Una limitaciones que hemos encontrado al analizar los datos de nuestra investigación ha sido que dicha técnica no permite conocer el nivel exacto de anticuerpos HBsAc cuando éste supera las 1000 mUI/ml, ello impide el cálculo de la media aritmética de anticuerpos alcanzados en nuestra población. Por ello, para realizar dichas operaciones matemáticas hemos asumido como valor 1000 todos aquellos valores superiores a dicha cifra.

La edad media de los estudiantes fue de 20,09 años, siendo la edad más frecuente 19 años (72,1%). Destacamos que la muestra es bastante homogénea ya que el 95,5% de los participantes no tiene más de 25 años. Destacamos que la mayoría de los estudiantes son mujeres, un 72,4%, frente a un 27,6% de hombres. Estos datos son concordantes con la distribución por género que tiene lugar en España en todos los estudios relacionados con Ciencias de la Salud.

Un porcentaje muy alto (93,6%), declaran haber cumplido el calendario vacunal. Un 13,1 % declara no estar sometido habitualmente a tratamiento con fármacos, un 10,9

% declara sufrir episodios de herpes de forma habitual y la media de los niveles de HBsAc en la determinación basal realizada a los 359 alumnos es de 186,12 mUI/ml.

En nuestra muestra con un 95,5% de alumnos con edades comprendidas entre 19 y 25 años, es decir, mayoritariamente joven, encontramos que el sobrepeso y la obesidad ascienden al 14,5% y el normopeso al 74,9%. En la población general en el rango de edad de 18 a 24 años, el sobrepeso más la obesidad afectan al 21,8 %, y aumenta en el tramo de edad de 25 a 34 años (39,5%). En cuanto al normopeso, los valores en los dos rangos de edad mencionados serian del 70% y del 57,3%, respectivamente. Por tanto en nuestra población existen más individuos dentro de los niveles normales de peso que en la población nacional^{74,75}.

Existen algunas preguntas de la encuesta que cumplimentaron los alumnos, que parece causaron cierto pudor a los participantes, a pesar de que les fue explicado que dichos datos no iban a ser utilizados para ningún fin que no fuera este estudio y que sus datos finalmente, como marca la ley, serian tratados de forma totalmente anónima y confidencial, sin poder ser asociados en ningún momento a sus nombres.

Una de estas preguntas fue la que cuestionaba sobre el consumo habitual de tabaco, ya que en nuestro estudio solo un 8,9% de los participantes se declara fumador. Tenemos sospechas fundadas de que este dato esta infraestimado ya que según la última Encuesta Nacional de Salud 2011-2012⁷⁵, en 2012 el 24,0% (27,9% de los hombres y 20,2% de las mujeres) del total de la población de 15 y más años, se declara fumadora a diario a lo que hay que sumar un 3% de fumadores ocasionales. En concreto el hábito tabáquico en los jóvenes entre 15 y 24 años afecta al 21,7%, sin gran diferencia por sexo (22,5% de los hombres frente al 21,0% de las mujeres), porcentaje que crece en la siguiente franja de edad estudiada, de 25 a 34 años (35,7% hombres y 28,3% mujeres).

Es posible que a estos alumnos en concreto les cueste declararse fumadores ya que se les conciencia durante sus estudios de Odontología de la importancia del abandono de este mal hábito, ya que no solo deteriora la salud en general, sino también la dental por favorecer la enfermedad periodontal.

Respecto a la pregunta sobre el consumo de bebidas alcohólicas es posible también, que los datos estén infraestimados. El 76,6 % de los alumnos declararon en la encuesta no consumir ningún tipo de bebida alcohólica, y tan solo un 22% admitió

beber esporádicamente. Sin embargo según la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012⁷⁵, sólo el 34,4% de la población general de más de 15 años no bebe, y un 38,3% es bebedor.

Al analizar los resultados basales de HBsAc observamos que de los 359 alumnos, 262 (72,98%) poseen un nivel de anticuerpos >10mUI/ml que es el punto de corte aceptado unánimemente para separar a los protegidos de los no protegidos.

Tras una primera vacunación, el porcentaje de seroconversión en adultos puede oscilar entre el 80 y el 98% en función del grupo poblacional y etario estudiado^{76,77}. En general, los estudios sobre adultos sanos demuestran que más de un 90% responden de forma correcta a la inmunización frente al VHB, es decir presentan niveles de HBsAc >10mUI/ml y este porcentaje aumenta hasta un 95% en el caso de ser administrada en edad pediátrica^{78,79}.

Los estudios de efectividad de la vacuna que se realizan sobre personal sanitario arrojan porcentajes de inmunización muy similares con títulos superiores a 10 mUI/ml tras la primovacunación en torno al 90%⁸⁰. Los estudios que proporcionan tasas de seroconversión superiores, cercanos al 95%, están basados en poblaciones de niños y adolescentes⁸¹.

Nuestros resultados de eficacia de vacunación de VHB son ligeramente superiores al 70%, y pueden por tanto parecer bajos, pero tenemos que señalar que los alumnos se vacunaron en edad pediátrica-preadolescente y aproximadamente siete años después se procedió a determinar su concentración de HBsAc en suero. Estos datos nos indican que el 72.98% de los estudiantes todavía tenía anticuerpos detectables por encima del título seroprotector.

En nuestra población, 97 alumnos tenían respuesta insuficiente o nula (27,02%) y se clasificaron como no protegidos ya su concentración de HBsAc era <10mUI/ml. Este porcentaje en principio parece elevado, ya que la mayoría de los estudios muestran que sólo entre un 5-10% de los sujetos inmunocompetentes vacunados no son capaces de producir anticuerpos o lo hacen de forma insuficiente⁸². Nuestro porcentaje es mayor y puede deberse a una inicial falta de respuesta a la vacuna en estos individuos, particularmente por razones tales como la obesidad, los factores genéticos, o inmunosupresión^{83,84,85,86}, o porque a pesar de que hubieran respondido a la vacunación primaria de 3 dosis, los niveles de HBsAc hayan ido decreciendo

gradualmente con el tiempo. Se conoce que aproximadamente entre el 13% al 60% de los respondedores iniciales a la vacuna contra el VHB pueden perder HBsAc hasta niveles no detectables en los años siguientes⁸⁷.

Algunos autores estiman que para garantizar una protección eficaz frente al VHB, en los trabajadores sanitarios, es necesario presentar una titulación de anticuerpos igual o superior a 100 mIU/ml, que serían los niveles protectores mínimos que garantizarían la protección un año tras la vacunación^{48,76,89}. Si consideramos esta situación, solo 133 alumnos (37,05%) estarían convenientemente protegidos frente a un eventual contacto con el VHB. Lo que indica que aunque la vacuna del VHB está incluida en el calendario vacunal de todas las Comunidades Autónomas y que la mayoría de los alumnos de Odontología la recibieron como declararon en la encuesta, no todos están protegidos adecuadamente frente al VHB y sería necesaria una dosis adicional de vacuna⁸⁸.

5.2. RELACIÓN ENTRE EL NIVEL BASAL DE HBsAc Y LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

No existen diferencias significativas entre la edad y los niveles basales de anticuerpos de los sujetos de la muestra de acuerdo a la prueba Chi-cuadrado, coincidiendo con otros autores que llegan a conclusiones similares en muestras con sujetos de edades similares^{90,91,92}. Esta falta de diferencias se puede justificar porque la mayoría de los alumnos (72,14%) tienen 19 años de edad.

Tras aplicar el coeficiente de correlación R de Pearson, obtenemos que al aumentar la edad de los alumnos baja el nivel de protección de anticuerpos, lo que es coherente ya que los sujetos más jóvenes no solo hace menos tiempo que recibieron la vacuna (se conoce que los niveles de anticuerpos van descendiendo con el tiempo), sino que además dicha vacuna estaba incluida en su calendario vacunal y quizá no fue recibida por los individuos de edades en torno a los 35 años.

Respecto al género, el 72,4% son mujeres, proporción que no es debida a un sesgo de selección, pues coincide con la encontrada en los alumnos matriculados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada y, en general, con la mayoría de las plantillas de trabajadores de la salud, donde existe un predominio claro de mujeres.

Aunque hemos encontrado diferencias entre el género y el nivel de anticuerpos, éstas no son significativas. Pero comprobamos que en el grupo de no protegidos un 23,1% son mujeres y un 37,4% varones. En principio podría pensarse que el hecho de ser varón determina una mala respuesta inmunitaria a la vacunación frente al VHB. Sin embargo observamos que un 96,15% de las mujeres declaran estar vacunadas frente a un 86,84% de los varones, este hallazgo explicaría los resultados.

Respecto al seguimiento del calendario vacunal, tenemos que mencionar que la vacunación contra la hepatitis B comenzó en España en los años 90, al principio en adolescentes y después en recién nacidos a partir de los 6 meses. En concreto en el calendario vacunal de Andalucía no aparece hasta el año 1995⁹³, incluyéndose al mismo tiempo en lactantes y preadolescentes de 11-12 años. Esto condiciona el hecho de que los mayores de 35-40 años sean la generación que no ha recibido la vacunación por estos cauces. La mayoría de los estudiantes del estudio, un 93,6%, declaró estar vacunado adecuadamente contra el VHB, éxito atribuible al calendario infantil del sistema nacional de salud y a la gratuidad de la vacuna para los padres.

Al relacionar este dato con los niveles basales de HBsAc, comprobamos que los estudiantes que declararon no estar vacunados no tenían anticuerpos en suero y sin embargo de los 336 que habían seguido el calendario vacunal, 74 de ellos (22.0%) no estaban protegidos. Para comprobar si la ausencia de anticuerpos se debía a que estaban infectados por el VHB se llevaron a cabo análisis de detección de antígeno de superficie de la hepatitis B en estos sueros y el resultado, en todos los casos, fue negativo.

Respecto al hábito tabáquico los resultados obtenidos pueden no ser fiables como hemos indicado anteriormente, no encontramos diferencias entre ser fumador y los niveles de anticuerpos obtenidos. Hecho similar ocurre con el consumo de medicación habitual.

Respecto al índice de masa corporal, el sobrepeso y la obesidad ascienden al 14,5% en nuestra población. Destacamos que un 44,2% de los sujetos con un índice de masa corporal superior a 25 (sobrepeso y obesidad) no tenían niveles protectores de anticuerpos basales en sangre. Sin embargo el 86,8% de los alumnos con infrapeso y el 74,4% de los alumnos con normopeso están correctamente protegidos frente al VHB.

Al igual que otros autores⁹⁴ encontramos diferencias significativas entre el IMC y los niveles basales de HBsAc, y también existe correlación negativa significativa, es decir, el sobrepeso y la obesidad están relacionados con un peor nivel basal de anticuerpos.

Al relacionar el consumo de alcohol y los niveles basales de HBsAc no encontramos diferencias ni correlación significativa entre los individuos participantes. Podemos pensar que el hábito enólico no ha afectado a la respuesta vacuna. Este hecho también puede verse falseado porque a la edad que se vacunaron los alumnos (11-12 años) no es frecuente beber alcohol.

Respecto a los episodios recurrentes de Herpes labial en nuestra muestra, un 25,6% de los estudiantes que sufren recidivas por VHS-1 no se encontraban protegidos frente al VHB a diferencia del 27,2% de los estudiantes que no sufren recidivas por VHS. Por tanto al relacionar, los niveles basales de HBsAc, con dicha variable no encontramos diferencias ni correlación significativa, respecto a las pruebas Chi-Cuadrado y R de Pearson. Es posible admitir que cuando recibieron la vacuna en la infancia-adolescencia, todavía no habían tenido contacto con el virus herpes y no habría, por lo tanto, alterado su respuesta a la vacuna.

5.3. PROTOCOLO DE INMUNIZACIÓN

Tras finalizar esta primera fase de nuestro estudio, es decir tras la determinación basal y en función de los resultados obtenidos, se realiza una división de los sujetos del estudio en tres grupos. Aquellos que no tenían niveles protectores de anticuerpos se les administra una pauta de vacunación completa y un control postvacunal. A los sujetos con un nivel de anticuerpos inferior a 100mIU/ml se les administra un recuerdo con una dosis única de vacuna y se les realiza asimismo un control al año tras recibir la dosis de refuerzo. A los sujetos que tenían niveles de protección superiores a 100mIU/ml se les realiza sólo un control para valorar si siguen manteniendo una concentración adecuada de anticuerpos. Este control coincidía de forma temporal con los controles de los dos grupos anteriores. Esta pauta se volvió a llevar a cabo en dos ocasiones más y la actuación con el alumno dependía del nivel de anticuerpos encontrado.

El control de vacunación es importante realizarlo ya que como la vacuna es una subunidad proteica que contiene sólo antígeno de superficie de la hepatitis B, a veces la protección es limitada. Algunos autores⁹⁵ sugieren que las cohortes vacunadas tras el nacimiento tienen un riesgo creciente de adquirir la infección por el VHB al final de la adolescencia ya que hay estudios que demuestran que retrasar la edad de la administración de la última dosis y aumentar el tiempo entre las dosis puede mejorar la memoria inmunológica ofreciendo una mayor protección frente al virus en la edad adulta.

En el caso de vacunación en personal sanitario de alto riesgo, el CDC recomienda realizar un control postvacunal tras la primovacunación para verificar la protección alcanzada^{48,97}. Este test es coste-efectivo en trabajadores sanitarios que con frecuencia requieren profilaxis postexposición tras exposiciones percutáneas y/o cutáneomucosas^{56,61} que puede resultar más cara y menos efectiva.

Aunque tradicionalmente, el control de anticuerpos de superficie postvacunal en personal sanitario se efectúa a los 30 días de la última dosis, diversos estudios avalan que el pico máximo de anticuerpos se obtiene entre los 6 y los 8 meses posteriores a la tercera dosis, por lo que la medición debería retrasarse⁸⁷. A partir de ese momento, el nivel de HBsAc en suero comienza a descender paulatinamente. Este es el motivo por el que en nuestro estudio hemos establecido las pautas de control postvacunales de carácter anual.

Tras aplicar el protocolo establecido a los 97 alumnos no protegidos, 85 alumnos consiguieron niveles protectores (87.62%). Estos resultados coinciden con los de otros autores y ponen de manifiesto de la eficacia de la vacuna frente al VHB^{26,103,104}.

Destacamos que 13 estudiantes, después de la administración de una vacunación completa de 3 dosis seguida de una dosis de refuerzo, continuaron con niveles de HBsAc por debajo del umbral seroprotector. Se confirmó la ausencia de HBsAg, es decir de enfermedad hepática por virus B activa. Esta pobre respuesta inmune podría tener que ver con estados de inmunosupresión o con factores individuales genéticos^{97,99}. En estos sueros realizamos la determinación de anticuerpos frente a los virus de la rubeola, varicela sarampión y parotiditis. En todos ellos se detectaron anticuerpos frente a los mismos, lo que implica que estos alumnos respondieron a esta vacunas y no lo hicieron frente a la del virus B lo que descarta un estado de inmunosupresión.

Los 129 estudiantes que inicialmente fueron incluidos en el grupo 2 de protección pobres, es decir con niveles de HBsAc comprendidos entre 10 y 99 mUI /ml, recibieron una dosis de refuerzo, con el fin de mejorar su nivel de protección. Se consiguió un incremento en la concentración de HBsAc en cuatro veces o más en 120 de los estudiantes. Esto indica la existencia de memoria inmunológica VHB específica tras la vacunación primaria^{68,99}. Estos resultados confirman los obtenidos por otros autores que indican que no habría necesidad de administrar una dosis de refuerzo a las personas con bajos niveles de HBsAc en un intervalo de aproximadamente siete años^{49,90}. Sin embargo, varios estudios reportan casos de fracaso de la memoria inmunológica 15 años después de la recepción de la serie primaria de vacunación, lo que implica que la duración de la memoria inmunológica no está bien establecida^{100,101}. Estos hallazgos nos instan a reflexionar como indican algunos autores¹⁰² sobre la necesidad de una vigilancia serológica periódica de ciertos grupos de riesgo, entre los que se incluyen los estudiantes de profesiones sanitarias.

En la tercera fase los 9 individuos que no lograron mejorar su estado inmunitario recibieron una nueva dosis de refuerzo y solo 1 de ellos consiguió incrementar su nivel de HBsAc, razón por la cual en las guías de práctica clínica^{29,48,71} no está contemplado el uso de una segunda dosis de refuerzo tras una vacunación completa y documentada debido a que el porcentaje de sujetos que incrementa su respuesta no es satisfactorio.

En el grupo 3 constituido por 133 alumnos con protección buena, es decir con concentraciones de HBsAc ≥ 100 mUI, 110 (82,7%) mantuvieron niveles altos en el último curso de la licenciatura o grado por tanto no se tuvo que realizar ninguna actuación con ellos. Esto nos hace pensar que un nivel inicial muy elevado de anticuerpos, conseguido tras la vacunación en personas inmunocompetentes, es quizá el factor determinante para una protección prolongada superior a los 15-20 años²⁰. En 23 alumnos (17,29%) se detectó una disminución en anticuerpos en el control realizado antes de finalizar sus estudios. Este hallazgo apoya el hecho de que la concentración de anticuerpos decrece con el tiempo y por tanto desde la vacunación^{55,68,105} lo que apunta una vez más la importancia de controlar los niveles de HBsAc.

Al concluir nuestro protocolo de inmunización hemos conseguido que 346 alumnos (96,37%) hayan finalizado protegidos frente al virus de la hepatitis B y de ellos 330 (91,92%) con una buena protección.

Solo 13 sujetos tras la pauta de revacunación y una cuarta dosis de recuerdo no respondieron y fueron informados de su situación inmunológica y de la necesidad de administrar inmunoglobulina específica en el caso de accidente biológico⁵⁹.

En todos los grupos se consigue mejorar de forma clara el estado inmunitario frente al VHB. Existen diferencias significativas al aplicar la prueba Chi-cuadrado $p < 0,05$ entre los niveles basales de HBsAc y los obtenidos al final del estudio. Existe asimismo una correlación significativa y positiva (0,244; $p < 0,05$) en relación a su nivel de seroprotección.

5.4. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES FINALES DE HBsAc Y LAS VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

Al relacionar los resultados finales de HBsAc encontramos diferencias significativas al igual que otros autores¹¹² con la edad de los alumnos existiendo una correlación negativa. Lo cual nos indica que al aplicar nuestro protocolo de inmunización, responden con un nivel más alto de anticuerpos aquellos sujetos que tienen menor edad, aunque realmente todos los estudiantes tienen un rango de edad que corresponde a un sistema inmunológicamente maduro.

Respecto al género, en diferentes estudios publicados^{46,76,110,111} se establece de forma evidente que el sexo masculino es un factor claro de mala respuesta a la inmunización. En nuestro trabajo, cuando se analizó esta variable según la prueba *t*-student, observamos que existían diferencias significativas ($p < 0,05$) entre pertenecer al género femenino o masculino y la respuesta de HBsAc. Sin embargo la media en valor absoluto del HBsAc es similar en ambos sexos. También obtuvimos la media de las respuestas a la vacuna alcanzada al final del estudio, codificadas en grupos, encontrando que es ligeramente superior en mujeres (2,80 en hombres frente 2,92 en las mujeres).

Parece que el género influye de forma evidente en la respuesta vacunal sobretodo en la edad adulta¹¹², alrededor de los 30-40 años de edad de media y en nuestra población de estudio, la edad media de los participantes es de tan sólo 20,09 años.

Además nos apoyan diferentes trabajos que afirman que el género de la persona vacunada no influye de forma significativa en la respuesta vacunal^{51,52}. En estudios vacunales de recién nacidos o niños no suelen encontrarse diferencias en función del sexo.

Ni el tabaquismo, ni el consumo habitual de medicación, ni el consumo de bebidas alcohólicas arrojaron diferencias ni correlación significativa con los valores finales de HBsAc.

Los resultados obtenidos al enfrentar el índice de masa corporal en valor absoluto y los niveles de HBsAc finales demuestran que no existen diferencias significativas de acuerdo a la prueba Chi-Cuadrado, y el coeficiente de correlación de Pearson.

Al realizar el mismo análisis pero esta vez con el índice de masa corporal codificado observamos que existen diferencias cuasi-significativas ($p=0,084$). Además de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson, el IMC codificado presenta correlación negativa lo que quiere decir que a mayor valor de IMC menor valor de HBsAc finales. Otros autores^{94,98,119}, llegan a similares conclusiones aunque el rango etario de su población sea más amplio. Es de destacar que aunque nuestra población sea mayoritariamente joven, aparecen estas diferencias aunque se ha comprobado que la tendencia sea más llamativa al aumentar la edad de los sujetos.

En los alumnos de nuestra muestra encontramos los niveles más altos de protección en aquellos cuyo IMC está dentro de los valores normales. Es significativo que en la situación inicial del estudio esta diferencia significativa y al finalizar, se convierte en cuasi-significativa, esto es debido a que al aumentar el nivel de HBsAc de forma generalizada hemos homogeneizado nuestra población de estudio.

Al relacionar los episodios recurrentes de herpes labial con los niveles finales de anticuerpos, aparecen diferencias significativas y además correlación significativa negativa, es decir, las personas que sufren episodios recurrentes de herpes labial generan una menor cantidad de anticuerpos al aplicársele nuestro protocolo de inmunización., esto se podría explicar porque las recidivas de herpes se asocian a un sistema inmune debilitado o alterado¹¹³.

5.5. INFLUENCIA DE LOS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Para analizar las causas que influyen en que unos sujetos respondan mejor a la vacuna que otros, hemos analizado las variables de los 226 sujetos susceptibles de modificar su situación inmunológica, es decir, los 97 que inicialmente no estaban protegidos y los 129 que presentaban una protección pobre. Comprobamos que 21 sujetos no han mejorado su nivel inmunológico tras la administración de vacuna, y 205 alumnos han mejorado su concentración de HBsAc al finalizar el estudio consiguiendo, pasar de una media basal de 31,92 mUI/ml a una media final de 863,26 mUI/ml, es decir, se ha logrado multiplicar por 27 la concentración inicial de anticuerpos. El nivel de HBsAc del grupo final mejoró significativamente con respecto a los del grupo inicial. Eso indica que hemos cumplido el objetivo propuesto, que era mejorar la situación inmunológica frente al VHB de los estudiantes de Odontología, para que alcanzaran niveles de protección adecuados y duraderos frente a un posible contacto tras una exposición accidental con el VHB.

Tras analizar el comportamiento de las variables epidemiológicas entre ambos grupos, los resultados obtenidos ofrecieron diferencias significativas entre responder y no responder y el género. De este modo, las mujeres son mejores respondedoras que los hombres, aunque hay que destacar que en la muestra existe un mayor número de mujeres que de hombres.

Asimismo el IMC presenta diferencias significativas entre los alumnos que responden y los que no lo hacen. Los individuos con normopeso son los que mejor responden, siguen los alumnos con bajo peso y los peores respondedores son aquellos alumnos que presentan sobrepeso.

Por último, los individuos que habitualmente no sufren episodios de herpes labial son mejores respondedores que los alumnos que sí sufren recidivas por el HSV-1. Este hecho se puede explicar porque las recidivas de herpes se asocian con frecuencia a situaciones de depresión inmunitaria, de tipo celular, lo que justificaría que en esas situaciones no respondieran adecuadamente a la vacuna¹¹³.

En cambio no se observaron diferencias significativas entre ser respondedor o no respondedor y el resto de variables.

5.6. EFECTO BOOSTER

En los protocolos de inmunización frente al VHB, gran parte del debate gira en torno a la revacunación, la dosis de recuerdo y la necesidad de realizar o no un control postvacunal. Debido a que con la vacunación estándar en la gran mayoría de los casos, se consigue un título de HBsAc >10 mUI/ml, los diferentes órganos estatales encargados de la vigilancia de la salud no recomiendan el uso ni de la dosis de recuerdo ni el control postvacunal de forma sistemática en la población general porque se supone que tras la primovacunación se genera la memoria inmunológica específica frente al VHB.

Sin embargo, la duración efectiva de la memoria inmunológica no se conoce bien. Un estudio reciente plantea evidencias de que en individuos sanos la memoria inmunitaria específica para el HBsAg facilitaría la capacidad para responder ante la infección incluso en aquellos sujetos que muestran disminución o desaparición de HBsAc, es decir, indica que no sería necesario un título de HBsAc >10mUI/ml porque es la memoria inmunológica la que importa. Sin embargo este mismo estudio concluye que queda por conocer cuánto tiempo dura esta memoria inmunológica a lo largo de los años. Existen datos que confirman que la duración de la memoria dependerá de la respuesta inmune inicial de cada sujeto a la vacunación primaria y por ello recomiendan realizar un control de HBsAc a largo plazo como seguimiento de las cohortes de sujetos vacunados al nacimiento y también a los 20 años de la vacunación en sujetos sexualmente activos o potencialmente expuestos a la infección por el virus de la hepatitis B⁴⁹.

Esta última consideración queda avalada por estudios^{115,116} que documentan infecciones naturales por VHB en sujetos de alto riesgo, con detección de HBcAc en aproximadamente un 5%, a pesar de haber recibido la vacuna 15 años antes. También fue publicado un caso bien documentado de una infección de hepatitis B aguda en un trabajador de la salud, que recibió cinco vacunas contra la hepatitis B⁵⁰. Su respuesta inicial a la vacunación fue moderada y se negativizó en dos ocasiones, pero finalmente alcanzó un nivel de HBsAc >1.000mUI/m. Sin embargo 14 años después desarrolló una hepatitis aguda por VHB. El análisis del ADN viral mostro que no se trataba de ninguna cepa de VHB mutante. El artículo concluye que los trabajadores de salud cuya respuesta a la vacunación inicial contra la hepatitis B es moderada o pobre, podrían ser vulnerables a infección por el virus de la hepatitis B en el futuro.

Otro estudio similar en algunos puntos a nuestro trabajo fue llevado a cabo en sujetos jóvenes con una media de edad de 20 años, que habrían recibido la vacunación frente a la Hepatitis B en la infancia pero que son seronegativos para HBsAg, HBcAc y HBsAc. Concluye manifestando que al menos una cuarta parte de los sujetos habría perdido la memoria inmunitaria generada por la vacuna del VHB al entrar en la universidad. Ellos identifican esta memoria inmunitaria como una seroconversión temprana a los 7-10 días tras administrar una dosis de refuerzo, la cual estuvo presente en sólo el 20% de los que recibieron la primera dosis de refuerzo. Para garantizar un 90% de seroconversión de HBsAc, recomiendan al menos dos dosis de refuerzo para jóvenes en riesgo que recibieron la vacunación completa frente al VHB en los períodos neonatales o infantiles, pero que han perdido niveles detectables de anticuerpos¹¹⁴. Por tanto como vemos la duración de la memoria inmunológica no está totalmente aclarada.

En Reino Unido, actualmente las recomendaciones del Joint Committee on Vaccination and Immunisation considera que niveles de HBsAc de 100mUI/ml proporcionan una mayor confianza. Por ello recomiendan que el personal de riesgo, con concentraciones de HBsAc entre 10 a 100mUI/ml deben recibir una dosis adicional de la vacuna⁴⁸

Respecto al seguimiento serológico las recomendaciones en el personal altamente expuesto han sido dispares: desde no realizar ningún seguimiento hasta realizar HBsAc postvacunal de manera regular. Algunos autores recomiendan el test postvacunal y la monitorización serológica periódica únicamente en determinados grupos de riesgo, fundamentalmente en personal sanitario y en personas inmunodeprimidas y personas en programas de hemodiálisis⁴⁷.

En los trabajadores sanitarios, los títulos de anticuerpos deben ser revisados uno a cuatro meses después de la finalización de un ciclo de vacuna y legalmente se considera que los trabajadores tienen el derecho de saber si están o no protegidos y además permite tomar decisiones adecuadas en lo relativo a una profilaxis posterior a la exposición después de la exposición conocida o sospechada al virus⁴⁸. Actualmente los CDC recomiendan que al personal sanitario con alto riesgo de contagio se le deba realizar un control postvacunal para verificar la protección. A través del conocimiento de los factores de mala respuesta, se lleva a cabo la identificación de las personas con menos probabilidades de respuesta debido a sus factores de riesgo y estos serían

susceptibles de control o incluso de recibir una dosis extra directamente. Esta estrategia podría reducir los costes derivados de la vacunación^{54,55}

Otro debate gira en torno al número de dosis de vacuna que deben administrarse cuando los niveles de HBsAc tras la primovacunación han decrecido, situándose debajo de 10 mUI/ml. Algunos autores afirman que una sola dosis es suficiente para alcanzar el nivel de seroprotección porque se supone que la memoria inmunológica de estos pacientes, facilitaría el rápido incremento de la concentración de anticuerpos⁴⁹, mientras que otros insisten en la necesidad de aplicar una pauta completa de la vacuna^{103,104}. Siguiendo las recomendaciones de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades para el personal de salud⁹⁷, y debido a que la respuesta inicial a la vacuna de estos pacientes no está documentada ya que no se realizó control potvacunal en la adolescencia, el protocolo de inmunización de Facultad de Odontología incluye la revacunación de los estudiantes no protegidos (HBsAc <10mUI/ml) con tres dosis de vacuna, y con única dosis de refuerzo a aquellos alumnos con niveles pobres de protección (HBsAc 10-100 mUI/ml).

Sólo 27 de los 249 alumnos a los que se les administró vacuna o dosis de refuerzo no consiguieron mejorar los niveles basales de anticuerpos. Esta ausencia de respuesta inmune podría tener que ver con estados de inmunosupresión o con factores genéticos^{53,84,85}.

La gran mayoría el 89,15% consiguieron incrementar la concentración inicial de anticuerpos. La gran mayoría el 59,83% incrementaron la concentración de HBsAc entre 4 y 100 veces su nivel basal y el 12,43% consiguieron incrementar sus niveles entre 500 y 100 veces. Esto nos indica la eficacia de la revacunación o aplicación de una dosis de refuerzo en poblaciones con alto riesgo de infección frente al VHB como son los odontólogos^{43,63}.

5.7. VARIACIÓN ENTRE SITUACIÓN INICIAL Y FINAL

Por último, el Índice de kappa demuestra que se ha producido una variación significativa entre la situación inicial y la situación final como era deseable. Esto quiere decir que los alumnos que comienzan el estudio han dejado de parecerse a los alumnos que lo terminan tras la aplicación del protocolo de inmunización.

Nuestros resultados indican que el 72,98% de los alumnos vacunados como pre-adolescentes mostró evidencia serológica de protección contra el VHB después de aproximadamente siete años. Por otra parte, casi todos los estudiantes no inmunes quedaron seroprotectidos después de la revacunación. El incremento de la concentración de HBsAc tras la administración de una dosis de refuerzo se asocia con la presencia de una excelente memoria inmune en la mayoría de los vacunados. Hasta el momento no estamos seguros de la relevancia clínica de la memoria inmunológica, sin embargo existe una clara necesidad de fortalecer el control de los niveles de anticuerpos en los grupos de riesgo, como los estudiantes de Odontología.



CONCLUSIONES

1. La vacuna frente al virus de la hepatitis B tiene una eficacia demostrada pero los anticuerpos protectores que se generan no perduran de forma indefinida. En nuestro estudio el 78% de los alumnos que recibieron la vacuna obligatoria en la adolescencia, permanecen protegidos frente a dicho virus, al ingresar en la Universidad.
2. La variable epidemiológica índice de masa corporal influye en la respuesta inmunológica a la vacuna obligatoria frente al virus de la hepatitis B, los individuos con sobrepeso presentan menor concentración de anticuerpos protectores. Asimismo, en los alumnos de mayor edad el nivel de protección de HBsAc es menor.
3. La revacunación tiene una gran eficacia ya que, tras aplicar el protocolo de inmunización establecido para el virus de la hepatitis B en los estudiantes de Odontología de la Universidad de Granada, el 96,37% de los alumnos obtienen niveles de anticuerpos protectores, de ellos el 91,92% consiguen una buena protección.
4. Tras finalizar el protocolo establecido, se observa que las variables epidemiológicas edad, género, índice de masa corporal y recurrencias de herpes labial influyen en la respuesta inmunológica frente al virus de la hepatitis B. Siendo los sujetos con menor edad, normopeso, pertenecientes al género femenino, y los que no presentan episodios de herpes labial, los mejores respondedores.
5. Entre los sujetos susceptibles de modificar su situación inmunológica tras aplicar el protocolo de inmunización frente al virus de la hepatitis B, el género femenino, el normopeso y la ausencia de recurrencias de herpes labial influyen favorablemente en una mejor respuesta inmunológica.
6. La administración de una nueva vacuna completa o de una dosis de refuerzo fue muy efectiva, ya que el 89,15% de los alumnos consiguió incrementar como mínimo en cuatro veces su concentración inicial de anticuerpos protectores frente al virus de la hepatitis B.

7. El protocolo de inmunización aplicado frente al virus de la hepatitis B ha sido efectivo para mejorar la situación inmunológica de los estudiantes de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada.



BIBLIOGRAFÍA

1. Patlak M, Blumberg B, Hilleman M, Rutter W. Beyond Discovery®: The Path from Research to Human Benefit, National Academy of Sciences. © 2000, U.S. <http://www.nationalacademies.org/>
2. Ausina Ruiz V., Moreno Guillén S. Tratado de Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica SEIMC. Ed. Médica Panamericana. Madrid.1996.
3. World Health Organization. Hepatitis B vaccines WHO position paper. Weekly Epidemiological Record (WER) 2009; 84:405-20.
4. Hepatitis virales. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1995. 13 Supl.1: 1-94.
5. Maroto M.C., Piédrola G. Virus de la Hepatitis en: García-Rodríguez J.A., Picazo J. Microbiología Médica Tomo I. Ed. Mosby. Madrid. 1996. 557-579.
6. Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. Intervirology. 2003;46:329-38.
7. Lok AS, Teo EK. Epidemiology, transmission and prevention of hepatitis B virus infection. En: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley, MA: UpToDate 2004.
8. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. J Vir Hepat 2001; 8: 311-321.
9. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Hepatitis crónica por virus B y D. En: Estudio Epidemiológico Multicéntrico Nacional sobre Hepatitis Crónica. Madrid: Centro de Estudios Wellcome, España, 1991; 27-31.
10. Salleras L. Bases inmunitarias de las vacunaciones. En: Lluís Salleras Sanmartí. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Ed Masson; 1998; 15-56.
11. Bruguera M. Transmisión de la hepatitis B. Med Clin (Barc) 1985; 84:313-4.
12. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Virus de las Hepatitis. Microbiología médica. 7ª edición. Ed. Elsevier . Barcelona. 2013. 583-596.

13. Maroto M.C., Bernal M.C., Quirós E. Virus de las Hepatitis, en: Liébana J. Microbiología oral. Ed. Interamericana_McGraw-Hill. Madrid. 1995. 330-347.
14. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34:1225-1241.
15. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S50-S58.
16. Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan; 26 Suppl 1:138-43.
17. OMS. Hepatitis B. Nota descriptiva nº 204. Julio 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>
18. Maynard JE. World-wide control of hepatitis B. *Int J Epidemiol* 1984; 13:406-7.
19. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012; 30(12):2212–2219.
20. Aristegui J et al. Vacunaciones en el niño: de la teoría a la práctica: manual adaptado a los profesionales sanitarios. Consejería de Salud. Sevilla. 2006.466-468.
21. Hernando Sebastián M, Soler Crespo P, Garrido Estepa M, Cano Portero R, Liácer Gil de Ramales A. Vigilancia epidemiológica de la Hepatitis B en España. Años 1997-2008. Boletín epidemiológico semanal, 18 oct 2010.
22. Grupo de Estudio de la Hepatitis B (GEsHeB). Orientaciones para un mejor manejo de la hepatitis B en España. *Rev Esp Sani Penit* 2009; 11:87-95.
23. Ruiz-Extremera A, López-Garrido MA, Barranco E, Quintero MD, Ocete-Hita E, Muñoz de Rueda P, et al. Activity of hepatic enzymes from week sixteen of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:2010-6.
24. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Boletín epidemiológico semanal. 2014; Vol. 22, nº 13, 167-184

25. MacKellar DA, Valleroy LA, Secura GM, McFarland W, Shehan D, Ford W, LaLota M, Celentano DD, Koblin BA, Torian LV, Thiede H, Janssen RS. Two decades after vaccine license: hepatitis B immunization and infection among young men who have sex with men. *Am J Public Health* 2001 Jun;91(6):965-71.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B. *Epidemiology & Prevention of Vaccine Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. 8th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2004.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR*. 2001, 50 (RR-11).
28. Viral Hepatitis Prevention Board. Viral hepatitis. Volume 20, number 2, July 2012.
29. Sociedad Española de medicina Preventiva, Salud Publica e Higiene. Recomendaciones europeas de manejo y seguimiento de las exposiciones ocupacionales a los virus de las hepatitis B y C en el personal sanitario Documento de consenso. Noviembre, 2002
30. Shouval D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol* 2003; 39:S70-S76.
31. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Resolución de 24 de julio de 2013, de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Boletín Oficial del Estado. Número 187, sec III, pag. 57629; 6 agosto 2013. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2013/08/06/pdfs/BOE-A-2013-8700.pdf>
32. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de vacunaciones recomendado (21 de marzo de 2013). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacionmar2013.pdf>
33. Shizuma T, Hasegawa K, Ishikawa K, Naritomi T, Iizuka A, Kanai N, et al. Molecular analysis of antigenicity and immunogenicity of a vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *J Gastroenterol* 2003; 38(3):244-53.

34. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; II:588-591.
35. He C, Nomura F, Itoga S, Isobe K, Nakai T. Prevalence of vaccine-induced escape mutants of hepatitis B virus in the adult population in China: a prospective study in 176 restaurant employees. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 Dec;16(12):1373-7.
36. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112:815-820.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). «Recommendations regarding the use of vaccines that contain thiomersal as a preservative». *MMWR* 1999; 48:996-8.
38. Navas E, Bayas JM, Taberner JL, Salleras L. Eficiencia de la detección prevacunal de anti-HBc en los programas de vacunación antihepatitis B. *Med Clin (Barc)* 1992;99:641-4.
39. Robinson W. Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis D. En: Mandell, Douglas y Bennett, editores. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*. 4ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 1993. 1576-605.
40. Bayas J.M, Bruguera M. «Vacuna antihepatitis B». En: Salleras LI, ed., *Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones*, 2.ªed. Barcelona: Masson SA, 2003; 281-304.
41. OIT Lista de enfermedades profesionales. Identificación y reconocimiento de las enfermedades profesionales: Criterios para incluir enfermedades en la lista de enfermedades profesionales de la OIT: Ginebra, Oficina Internacional del Trabajo, 2010 (Serie Seguridad y Salud en el Trabajo, núm. 74) <http://www.ilo.org/global/lang-en/index.htm>
42. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Normativa/TextosLegales/RD/2006/1299_2006/Anexos/

43. Real Decreto 1995/1978, de 12 de mayo, sobre la consideración de Hepatitis B como enfermedad profesional.
44. Ministerio De Empleo y Seguridad Social .Publicado en BOE núm. 122 de 22 de Mayo de 2013 .Vigencia desde 23 de Mayo de 2013.
45. Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations: use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Intern Med* 1982;97:367-9.
46. Alimonos K, Nafziger AN, Murray J, Bertino JS. Prediction of response to hepatitis B vaccine in health care workers: Whose titers of antibody to hepatitis B surface antigen should be determined after a three-dose series, and what are the implications in terms of costeffectiveness?. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26:566-71.
47. Pallas JR, Gómez MS, Llorca J, Delgado M. Vacunación de la hepatitis B. Indicaciones del test serológico posvacunal y la dosis de refuerzo. *Rev Esp Salud Pública. Madrid Sept/Dec. 2000;74(5-6):475-82.*
48. The Green book. December 2013. Chapter 18. <https://www.gov.uk/government/policy-advisory-groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>
49. Leuridan E., Van Damme P. Hepatitis B and the Need for a Booster Dose. Centre for the Evaluation of Vaccination, Vaccine and Infectious Disease Institute, World Health Organization Collaborating Centre for the Prevention and Control of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Antwerp, Edegem, Belgium. *Vaccines CID* 2011:53 (1 July)
50. Boot H.J., Van der Waaij L.A., Schirm J., Kallenberg C., Van Steenbergen J., Wolters B. Acute hepatitis B in a healthcare worker: A case report of genuine vaccination failure. *Journal of Hepatology* 50 (2009) 426–431
51. Lapinski TW., Pogorzelska J., Flisiak R. HVB mutations and their clinical significance. *Advances in Medical Sciences*. Vol. 57(1). 2012. pp 18-22.
52. Campo J., Cano J., Moreno L.A., Bascones A. Rodriguez C. Manejo del paciente infeccioso en la consulta dental. Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial (UCM). Centro Sanitario Sandoval. Madrid. *Gaceta Dental* . 31 mar, 2009.

53. van Wijk PT, Meiberg AE, Bruers JJ, Groenewold MH, van Raalten AL, Dam BA, et al. The risk of blood exposure incidents in dental practices in the Netherlands. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2012;40:567-73.
54. Funderburke PL, Spencer L. Hepatitis B immunity in high risk health care workers. Seven years post vaccination. *AAOHN J* 2000;48:325–30.
55. CDC: Recommended Adult Immunization Schedule, by Vaccine and Age Group. February 3, 2015. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>
56. Recomendaciones de la SPNS/GESIDA/AEP/CEEISCAT/SEMP sobre la profilaxis postexposición frente al VIH, VHB y VHC en adultos y niños (Enero 2008) http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PPE_14-01-08.pdf
57. Yim Hj, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-S181.
58. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B infection. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1: S139-S142.
59. Moreno D., Alegre F., Garcia-Gonzalez N. Virología, Epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. *An. Sist. Navar.* 2004;27 (Supl. 2): 7-16.
60. Middleman, et al. The Effect of Late Doses on the Achievement of Seroprotection and Antibody Titer Levels with Hepatitis B Immunization among Adolescents. *Pediatrics* 2001; 107:5 1065-1069
61. Havlichek D Jr, Rosenman K, Simms M, Guss P. Age-related hepatitis seroconversion rates in health care workers. *Am J Infect Control* 1997 Oct;25(5):418-20.
62. Trivello R., Chiamonte M., Ngatchu T., Baldo V., Majori S., Moschen ME, et al. Persistence of anti-HBs antibodies in health care personnel vaccinated with plasma – derived Hepatitis B vaccine and response to recombinant DNA HB booster vaccine. *Vaccine* 1995; 13: 138-41.

63. Zanetti AR, Tanzi E, Pozzi A, Romano L, Bergamini F. Yeast-derived hepatitis B vaccine in dental students. A three-year follow-up study. *Vaccine*. 1990;8:205-8.
64. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997;46(RR-18):1-42.
65. CDC. Update on Adult Immunization Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) *MMWR*. November 15, 1991 / 40(RR12);1-52
66. Lindley MC, Lorick SA, Spinner JR, Krull AR, Mootrey GT, Ahmed F, et al. Student vaccination requirements of U.S. health professional schools: a survey. *Ann Intern Med*. 2011;154:391-400.
67. Spradling PR, Williams RE, Xing J, Soyemi K, Towers J. Serologic testing for protection against hepatitis B virus infection among students at a health sciences university in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:732-6.
68. Gilca V, De Serres G, Boulianne N, Murphy D, De Wals P, Ouakki M, et al. Antibody persistence and the effect of a booster dose given 5, 10 or 15 years after vaccinating preadolescents with a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2013;31:448-51.
69. National Clinicians post-Exposure Prophylaxis Hotline. <http://nccc.ucsf.edu/clinician-consultation/pep-post-exposure-prophylaxis/>
70. Gesemann M, Scheiermann N. Quantification of hepatitis B vaccine-induced antibodies as a predictor of anti-HBs persistence. *Vaccine* 1995;13:443-7.
71. CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management, *MMWR*, 2013; 62(10):1–19.
72. Lopes VB¹, Hassing RJ, de Vries-Sluijs TE, El Barzouhi A, Hansen BE, Schutten M, de Man RA, van der Ende ME. Long-term response rates of successful hepatitis B vaccination in HIV-infected patients. *Vaccine*. 2013 Feb 4;31(7):1040-4.
73. Rodríguez Brieschke M.T., Vidal G.I. Curso de Vacunas en la Práctica Diaria .Módulo Cuatro. Antihepatitis B. Sociedad Argentina de Infectología. 2011-2012.

74. Obesity and the economics of prevention: fit not fat. Key facts – Spain, update 2014 27 May 2014. <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>.
75. INE. Encuesta Nacional de Salud 2011 – 2012, 14 de marzo de 2013. http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/2DeterminantesSalud_DistribucionPorcentual.pdf
76. Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996;73(3):417-20.
77. Poland GA, Jacobson RM. Clinical practice: prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832–8.
78. Ramos I, Oliveira J, Alves V, Corte-Real R, Santos-Rosa M, Silvestre AM. Immunologic and epidemiologic characterization of non-responders/low-responders to hepatitis B vaccine. *Acta Med Port* 2000 Jul-Aug;13(4):159-65.
79. Lewis E, Shinefield HR, Woodruff BA, et al. Safety of neonatal hepatitis B vaccine administration. *Pediatr Infect Dis. J*2001;20:1049–54.
80. Updated CDC Recommendations for the Management of Hepatitis B Virus–Infected Health-Care Providers and Students. Recommendations and Reports MMWR: July 6, 2012 / 61(RR03);1-12
81. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR*2005;54(No.RR-16):1–32.
82. Gabbuti A., Romanò L., Pierluigi B., Meacci F., Amendola A., Mele A., Mazzotta F., Zanetti A.R. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents. *Vaccine*. Volume 25. Issue 16,20 April 2007, Pages 3129–3132
83. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications for persons at occupational risk for hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med*. 1998;15:1-8.

84. Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM, Mohr FE, Coleman PJ, Mandel EJ, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 1989;7:425-30.
85. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA*. 1985;254:3187-9.
86. Hennig BJ, Fielding K, Broxholme J, Diatta M, Mendy M, Moore C, et al. Host genetic factors and vaccine-induced immunity to hepatitis B virus infection. *PLoS One*. 2008;3:e1898.
87. Honorati MC, Palareti A, Dolzani P, Busachi CA, Rizzoli R, Facchini A. A mathematical model predicting antihepatitis B virus surface antigen (HBs) decay after vaccination against hepatitis B. *Clin Exp Immunol*. 1999;116:121-6.
88. van Hattum j. Hepatitis B vaccine: simple and effective. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 1995 May;102(5):182-4.
89. Reichen J et al. Hepatitis B Virusinfektion: Diagnose, klinische Folgen, Therapie und Prophylaxe. *Praxis* 2002;91:307-319.
90. Aypak C, Yüce A, Yıkılkan H, Görpelioğlu S. Persistence of protection of hepatitis B vaccine and response to booster immunization in 2- to 12-year-old children. *Eur J Pediatr*. 2012;171:1761-6.
91. Tele SA, Martins RM, Lopes CL, dos Santos MA, Souza KP, Yoshida CF. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine (Euvax-B) in haemodialysis patients and staff. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:145-9.
92. Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine*. 2007;25:6958-64.
93. García-Sicilia J., Larrú B., Dorronsoro I. Vacunación de adolescentes frente a Hepatitis B y A; situación actual. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(2):206-25
94. Buti M., García-Samaniego J., Prieto M., Rodríguez M., Sánchez-Tapias J.M., Suárez E., Esteban R. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(7):512-528

95. Arístegui Fernández J., Díez-Domingo J., Marés Bermúdez J., Martínón Torres F. Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(2): 113-118
96. Bock HL, Kruppenbacher J, Sanger R, Hobel W, Clemens R, Jilg W. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1996;156:2226-31.
97. Shefer A., Atkinson W., Friedman C. et al. Immunization of Health-Care Personnel: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC: *Recommendations and Reports.* November 25, 2011 / 60 (RR07);1-45
98. Mast E.E, Weinbaum C.M., Fiore A.E. et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. *MMWR.* December 8, 2006 / 55(RR16);1-25
99. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet.* 2000;355:561-5.
100. Yang SG, Wang B, Chen P, Yu CB, Deng M, Yao J, et al. Effectiveness of HBV vaccination in infants and prediction of HBV prevalence trend under new vaccination plan: findings of a large-scale investigation. *PLoS One.* 2012;7:e47808.
101. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:650-5.
102. Tohme RA, Ribner B, Huey MJ, Spradling PR. Hepatitis B vaccination coverage and documented seroprotection among matriculating healthcare students at an academic institution in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:818-21.
103. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* 1989;321:708-12.

104. Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, Yunis EJ, Dienstag JL, Werner BG, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. *Ann Intern Med.* 1987;105:356-60.
105. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Bock HL, Leyssen M, Jacquet JM. Persistence of antibodies and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after infant vaccination in Thailand. *Vaccine.* 2010;28:730-6.
106. Echevarría JM, León P. Hepatitis B virus genotypes identified by a Line Probe Assay (LiPA) among chronic carriers from Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:452-4.
107. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol.* 2014 May 14; 20(18): 5427–5434.
108. Wang XZ¹, Chen XC, Chen YX, Zhang LJ, Li D, Chen FL, Chen ZX, Chen HY, Tao QM. Overexpression of HBxAg in hepatocellular carcinoma and its relationship with Fas/FasL system. *World J Gastroenterol* 2003 December; 9(12):2671-2675
109. Minor MM , Slagle BL . Hepatitis B Virus HBx Protein Interactions with the Ubiquitin Proteasome System. *Viruses* 2014, 6, 4683-4702
110. Cremades M, Bas J, Mayor A, Laguna P, Sanjose L, Bruguera M. Vacuna recombinante de la hepatitis B en personal sanitario. Inmunogenicidad de una pauta rápida de vacunación. *Med Clin (Barc)* 1989 Dec 2;93(18):684-6.
111. Morales JM, Jaqueti J, Viña C. Revisión metaanalítica de la respuesta por sexo a la vacunación contra la hepatitis en personal hospitalario. *Aten Primaria* 1993;12:99-101.
112. García P, De la Cerda G, Calvo M, Godoy R, Covarrubias C, Potin M y Quiroga T. Immune response to hepatitis b vaccine in health-care workers. *Rev Chil Infect* (2002); 19 (3): 133 – 139.
113. Ceccotti E.L, Sforza R. El Diagnóstico en Clínica Estomatológica. Capítulo 12. Virosis. Familia Herpesviridae. Páginas 137-147. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina.
114. Jan, C.-F., Huang, K.-C., Chien, Y.-C., Greydanus, D. E., Davies, H. D., Chiu, T.-Y., Huang, L.-M., Chen, C.-J. and Chen, D.-S. (2010), Determination of immune

memory to hepatitis B vaccination through early booster response in college students. *Hepatology*, 51: 1547–1554.

115. Kao JT, Wang JH, Hung CH, Yen YH, Hung SF, Hu TH, *et al.* Long-term efficacy of plasma-derived and recombinant hepatitis B vaccines in a rural township of Central Taiwan. *Vaccine* 2009; 27: 1858-1862.

116. Chang HC, Yen CJ, Lee YC, Chiu TY, Jan CF. Seroprevalence of hepatitis B viral markers among freshmen—20 years after mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 513-519.

117. Manual de vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría. Capítulo 29 - Hepatitis B. 2015. <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29#4>

118. Jane N Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Recombinant hepatitis B triple antigen vaccine: Hepacare®. *Expert Review of Vaccines*. 2002. Volume 1, issue 2; 141-144.

119. Roome AJ, Walsh SJ, Cartter ML, Hadler JL. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *Jama* 1993;270(24):2931-4.

Del presente trabajo ha sido publicado el artículo científico:

Serologic control against hepatitis B virus among dental students of the University of Granada, Spain

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. (2015), Aug 4. doi:10.4317/medoral.20579

ISI Journal Citation Reports® Ranking: 2014: 49/87 (Dentistry, Oral Surgery & Medicine)

JCR Impact Factor: 1.171

Journal section: Oral Medicine and Pathology
Publication Types: Research

doi:10.4317/medoral.20579
<http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.20579>

Serologic control against hepatitis B virus among dental students of the University of Granada, Spain

María Teresa Arias-Moliz ¹, Laura Rojas ¹, Francisco Liébana-Cabanillas ², Carmen Bernal ¹, Francisca Castillo ¹, Alberto Rodríguez- Archilla ³, Ana Castillo ¹, José Liébana ¹

¹ DDS, PhD. Assistant Professor. MD, BDS. Microbiologist. MD, PhD. Associate Professor. BNS. Technical assistant. MD, PhD. Associate Professor. MD, PhD. Professor. Department of Microbiology, Schools of Dentistry and Medicine. University of Granada, Spain

² PhD. Assistant Professor. Department of Marketing and Market Research, School of Economics and Business Administration. University of Granada. Spain

³ MD, PhD. Associate Professor. Department of Stomatology, School of Dentistry. University of Granada, Spain

Correspondence:

Department of Microbiology,
School of Dentistry,
Campus de Cartuja, Colegio Máximo s/n,
E-18071, Granada, Spain,
mtarias@ugr.es

Please cite this article in press as: Arias-Moliz MT, Rojas L, Liébana-Cabanillas F, Bernal C, Castillo F, Rodríguez- Archilla A, Castillo A, Liébana J. Serologic control against hepatitis B virus among dental students of the University of Granada, Spain. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. (2015), doi:10.4317/medoral.20579

Received: 04/01/2015

Accepted: 16/04/2015

Abstract

Background: To evaluate the immunological situation against hepatitis B virus (HBV) of a cohort of dentistry students, to analyze the behavior of the levels of hepatitis B surface antigen (anti-HBs) after the administration of one or three vaccine doses, and to determine the influence of age and sex on the immune response.

Material and Methods: This retrospective cohort study included students attending the School of Dentistry of the institution where the study was performed from 2005 to 2012 who had completed the public health vaccination calendar for HBV at the age of 12-13. Data on age, sex, basal anti-HBs levels, post-vaccination anti-HBs results and final anti-HBs levels were collected. Comparisons of the basal and final levels, as well as associations regarding age and sex, were performed by means of the Student t and Chi-square tests.

Results: Of the 359 students, 97 (27.02%) had basal antibody concentrations <10 mIU/ml, whereas in 262 the levels of anti-HBs were ≥10 mIU/ml (72.98%). Of the 288 participating students who completed the School's protocol for immunization, 287 (99.65%) attained a level of protection ≥10 mIU/ml. Globally, there were statistically significant differences between the basal antibody levels and those achieved after administration of the vaccine and booster, but no association with age or sex was observed.

Conclusions: About 70% of dental students vaccinated as pre-adolescents had serologic evidence of protection against HBV. Administering a booster is associated with the presence of an excellent immune memory. There is clearly a need to reinforce control of the antibody levels in groups at risk, such as Dentistry students.

Key words: Dental students, hepatitis B virus, serologic control.

Introduction

Infection with the hepatitis B virus (HBV) is a public health problem in terms of morbidity and mortality. It is estimated that two billion people worldwide have been infected with HBV and about 600,000 people die every year due to the consequences of hepatitis B, mostly from cirrhosis and hepatocellular carcinoma (1).

Strategies for controlling the incidence of HBV infection combine preventive measures and universal vaccination among newborns and adolescents. After primary immunization with the hepatitis B vaccine, the titer of antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) considered seroprotective is ≥ 10 milli-international units per milliliter (mIU/ml) (2). The levels of anti-HBs decline over time, however, and many people previously vaccinated may have anti-HBs below the accepted threshold of protection when tested 10-15 years after the primary series (3,4). At present there is controversy regarding the need to administer an additional vaccine dose (booster) in immunocompetent individuals previously vaccinated yet whose levels of anti-HBs have decreased due to the existence of immune memory (4).

Dentists comprise a high risk group in the face of HBV infection, given their frequent exposure to blood or body fluids containing HBV. This risk is higher during the professional training period (5). Since the introduction of obligatory vaccination against HBV for healthcare personnel in 1991, the occupational risk in dentists has been minimized (6,7). Notwithstanding, some individuals are not correctly vaccinated, and a low proportion of cases may show failure in the immune response (8). Moreover, in Spain, post-vaccination serological testing is not carried out; hence it is impossible to determine the level of initial response to the vaccine, which appears to be the main predictor of anti-HBs persistence (9-11). In view of this background, the objective of this retrospective study was to evaluate the immunological situation against HBV of a cohort of students at the School of Dentistry of the institution where the study was performed, to analyze the behavior of anti-HBs levels after the administration of a full dose of vaccine or a booster, and to determine the influence of age and sex on immune response.

Material and Methods

This retrospective cohort study was carried out at the School of Dentistry. Eligible people were students attending from 2005 to 2012 who had completed the public health vaccination calendar for HBV at the age of 12-13. Data on students regarding age and the sex were collected, as well as basal anti-HBs levels, post-vaccination anti-HBs results and final anti-HBs levels. The Ethics Committee of Human Research of the institution where the study was performed approved the protocol. All subjects signed the informed consent form.

- School of Dentistry Hepatitis B immunization protocol

Basal anti-HBs titers were determined through chemiluminescence (Anti-HBs Architect System, Abbott, Chicago, USA) when the students were attending their second undergraduate year in the Dentistry program. According to the basal levels, the students were designated as non-immune (anti-HBs < 10 mIU/ml) and immune (anti-HBs ≥ 10 mIU/ml). On the basis of their level of protection, the immune students were, in turn, divided into low (anti-HBs 10-99 mIU/ml), medium (anti-HBs 100-1000 mIU/ml) or high level of protection (anti-HBs > 1000 mIU/ml). In view of the basal levels of anti-HBs, the students with antibodies < 10 mIU/ml received a full vaccine series with three doses of Engerix-B 20 μ g/ml (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) according to a schedule of 0, 1 and 6 months. When the levels were 10-99 mIU/ml, just one additional vaccine dose was administered. In either case, post-vaccination testing was performed three months after administration of the last dose. If a student's level of immunization remained low (anti-HBs 10-99 mIU/ml) after vaccination with either one or three vaccine doses, an additional booster dose was repeated. Post-vaccination testing was performed three months after administration of the booster. Those subjects with basal levels of ≥ 100 mIU/ml were monitored at 2-3 years' time.

- Statistical analysis

All statistical analyses were performed by means of SPSS 15.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive techniques were used for the sample and the comparison of means. The Chi-square test was used to evaluate the significance of differences in anti-HBs levels with regard to age and sex. The Student t-test was used to compare the anti-HBs basal and final levels. The level of statistical significance was set at $P < 0.05$. The presence of immune memory was defined as an anti-HBs titer ≥ 4 fold greater post- than pre-booster.

Results

The data analyzed were from 359 students attending the School of Dentistry during 2005-2012 and who had been vaccinated at the age of 10-12 years old. Of the 359 students, 97 (27.02%) had basal antibody concentrations < 10 mIU/ml. In 262 the levels of anti-HBs were ≥ 10 mIU/ml (72.98%); the concentration was 10-99 mIU/ml in 129 of these students (35.93%), and it was > 100 mIU/ml in the remaining 133 (37.05%). The mean age of students was 20.09 years, with a standard deviation of 3.26. In 94.4% the age was less than or equal to 23, and the most frequent age was 19 (72.1%). By sex, 262 were female (72.9%) and 97 were male (27.01%). The differences observed between anti-HBs basal levels and the age and sex of participants were not statistically significant.

Of the 97 non-immune students (Fig. 1), 92 were revaccinated and 87 underwent the post-vaccination testing; levels of anti-HBs ≥ 10 mIU/ml were obtained in 85 students (97.70%). The two subjects who maintained anti-HBs levels < 10 mIU/ml did not continue the procedure, meaning a fourth dose was not administered to them. After administration of a booster to those subjects who had had anti-HBs levels in the range 10-99 mIU/ml after receiving the vaccine, in one case the levels dropped to < 10 mIU/ml, in two cases the levels remained in the same range, and in the rest the levels went up to ≥ 100 mIU/ml. In this group, 14 subjects did not complete the protocol.

In short, during the study 71 students (19.78%) abandoned the procedure in one of its stages. Of the 288 subjects completing the immunization protocol, 287 (99.65%) achieved levels of protection of ≥ 10 mIU/ml: three of them (1.04%) attained a low level of protection of 10-99 mIU/ml, 115 (39.93%) achieved intermediate levels of 100-1000 mIU/ml, and 169 students (58.68%) had high protective levels, over 1000 mIU/ml. Globally, there were statistically significant differences between the basal antibody levels and those obtained after administration of the vaccine and booster. The presence of immune memory was confirmed in the 145 students (96.67%) of a total of 150 that received a booster dose,

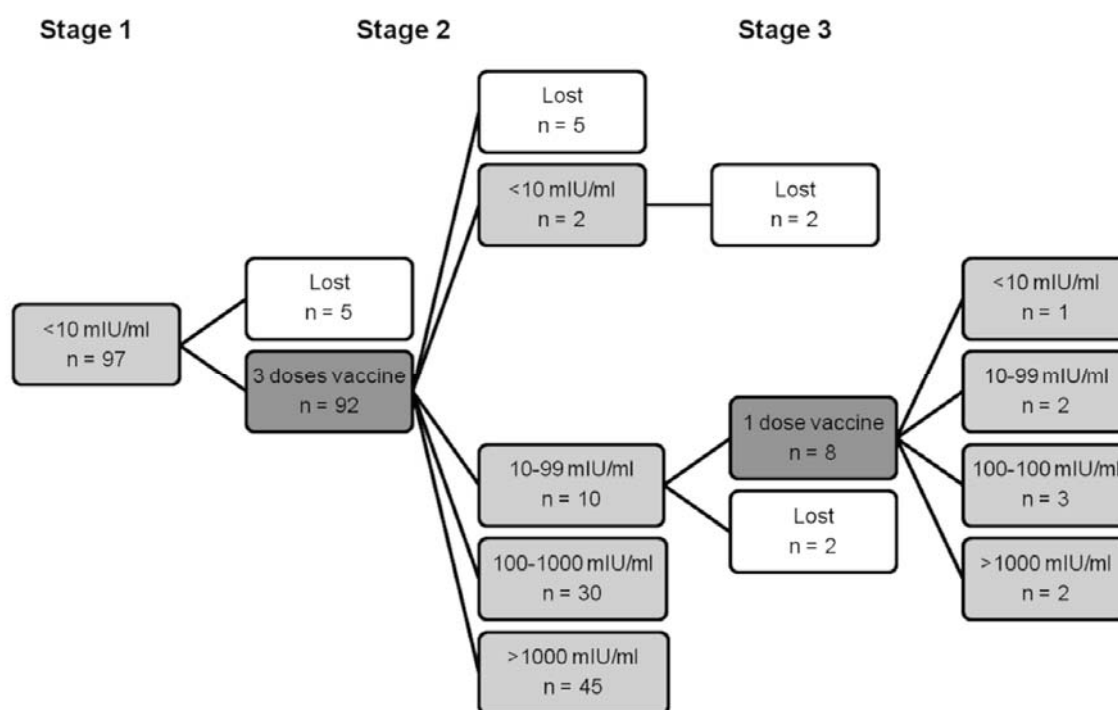


Fig. 1. Students with basal levels of anti-HBs < 10 mIU/ml. Number of students (n) and anti-HBs levels in the different phases of the School of Dentistry Hepatitis B immunization procedure. Stage 1: basal anti-HBs levels. Stage 2: vaccination with 3-dose vaccine and serologic test 3 months after the last dose. Stage 3: vaccination with one additional vaccine dose when anti-HBs levels were 10-99 mIU/ml, and serologic test three months after the last dose.

Meanwhile, in 129 students the basal levels of anti-HBs were 10-99 mIU/ml (Fig. 2). Seven of these students chose to discontinue the protocol and 122 were given one or two boosters, leading to antibody concentrations of ≥ 100 mIU/ml in 121 students (99.18%). Finally, out of the 133 students who initially had a basal anti-HBs level of ≥ 100 mIU/ml, 50 did not complete the immunization protocol, and of those who finished it, 65 (78.31%) did so with values between 100 and 1000 mIU/ml, while the remaining 18 (21.69%) gave levels of > 1000 mIU/ml (Fig. 3).

as an increase in antibody levels of 4 times or more was observed.

There were no significant differences in the pattern of response after the re-vaccination or the booster dose when the findings were distributed by sex and age groups ($P > 0.05$).

Discussion

The prevalence of HBV markers increases over time in conjunction with the dental practice of professionals, which confirms that there is contact with the virus, and

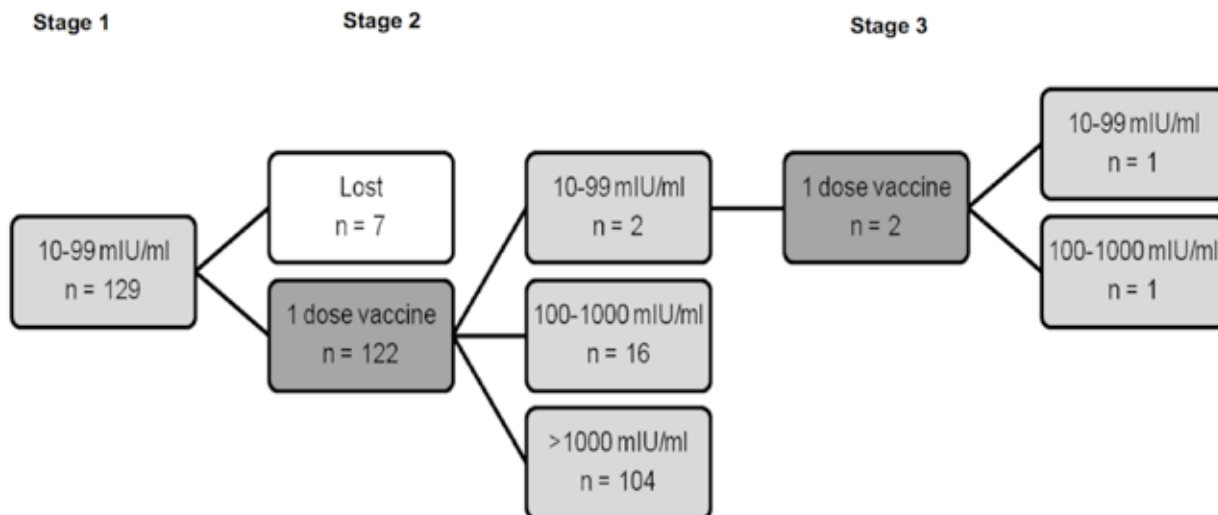


Fig. 2. Students with basal levels of anti-HBs 10-99 mIU/ml. Number of students (n) and anti-HBs levels in the different phases of the School of Dentistry Hepatitis B immunization procedure. Stage 1: basal anti-HBs levels. Stage 2: vaccination with 1-dose vaccine and serologic test three months afterwards. Stage 3: vaccination with one additional vaccine dose when anti-HBs levels were 10-99 mIU/ml and serologic test three months after the last dose.

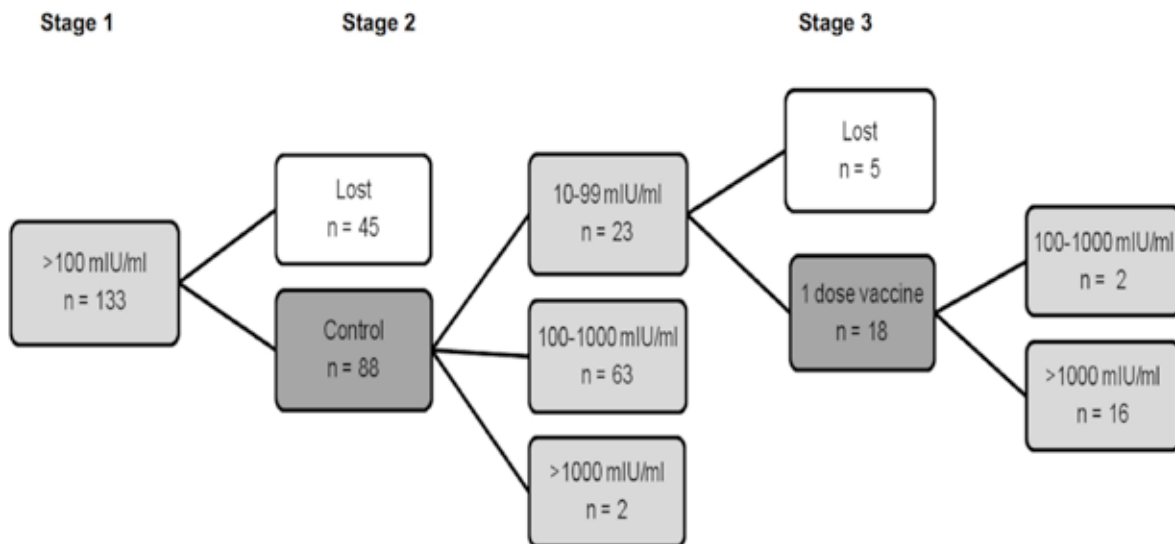


Fig. 3. Students with basal levels of anti-HBs ≥ 100 mIU/ml. Number of students (n) and anti-HBs levels in the different phases of the School of Dentistry Hepatitis B immunization procedure. Stage 1: basal anti-HBs levels. Stage 2: serologic test 2-3 years afterwards. Stage 3: vaccination with one additional vaccine dose when anti-HBs levels were 10-99 mIU/ml, and serologic test three months after the last dose.

therefore a chance of infection (12). For this reason, it is important that dentists be considered at risk and be protected during their entire professional careers. The immunization protocol at the School of Dentistry of the institution aims to monitor and ensure protection against HBV before the students actually engage in clinical practices at the School (13) or go out into the working world (5,14,15). Data were gathered from a total of 359 undergraduates who had received the HBV vaccine as pre-adolescents, but had not undergone post-vaccination

serologic testing. Such testing is recommended and proves cost-effective among healthcare personnel at a risk of infection by HBV, since they may often need prophylactic measures after accidental percutaneous and/or cutaneous exposure (16).

Approximately seven years after their primary vaccination, 72.98% of the students still had detectable antibodies above the seroprotective titer, whereas in the other 27.02% the basal level of anti-HBs was below this threshold. The decrease in antibody levels may be ex-

plained by an initial lack of response to the vaccine in these particular individuals for such reasons as smoking habit, obesity, genetic factors, or immune suppression (17-20), or else because they responded to the primary 3-dose vaccination series but the anti-HBs gradually declined over time. It is known that an estimated 13%-60% of initial responders to the HBV vaccine may lose detectable anti-HB in subsequent years (3,5).

Much debate surrounds the number of doses of vaccine that should be administered when the levels of anti-HBs after vaccination are <10 mIU/ml. Some authors affirm that a single dose is sufficient to reach the level of seroprotection (4), while others insist on the need to apply a full dose of vaccine (21,22). Following the recommendations by the Centers for Disease Control and Prevention for healthcare personnel (5), and because the initial response to the vaccine is not known, the School of Dentistry protocol specifies revaccination of the non-immune students with a triple dose. The level of seroprotection obtained in this group was 97.70% (85/87). These results are consistent with previous studies and evidence the immediate efficacy of the vaccine (15,21,22).

The immune students whose levels of anti-HBs were low, that is 10-99 mIU/ml, received a dose of vaccine in order to attain levels over 100 mIU/ml. The administration of a booster dose of vaccine showed a rapid increase, fourfold or greater, of the anti-HBs concentration in 145 of the 150 students in this group. The response to the booster dose indicates the presence of an HBV-specific immune memory after reception of a vaccine, which is known as immune response (11,23). These results confirm findings from previous studies, and come to underline that there would be no need to administer a booster to individuals with low levels of anti-HBs within an interval of approximately seven years (4,24). However, several studies report cases of failure of the immune memory 15 years after reception of the primary vaccination series, implying that the duration of immune memory is not well established (7,25). Such findings urge us to reflect upon the need for periodical serologic monitoring of certain groups at risk, and the risk groups would clearly include healthcare students (26).

The 26.13% of subjects whose anti-HBs basal levels were ≥ 100 mIU/ml showed a decrease in antibodies 2-3 years later. This finding supports the decay of antibodies over time since vaccination (1,27,28) and once again points to the importance of controlling anti-HBs levels, especially in high-risk groups. Globally, we could not establish any gender or age differences in the basal levels of anti-HBs or in the immunological response to HBV vaccine and booster; other authors arrive at similar conclusions (24,29,30). The fact that 72.1% of the students were 19 years of age would justify the lack of significant differences when comparing the anti-HBs

levels and age. However, if we compare the final levels of anti-HBs and sex, women show a somewhat higher level of protection than men.

The drop out rate of the serological immunization protocol was found to be greater among the subjects with basal anti-HBs titers ≥ 100 mIU/ml, which is logical in view of their high level of protection against HBV infection. Of the 288 students who completed the immunization procedure, 287 (99.65%) exhibited a level of antibodies over the seroprotective threshold, and 284 of these (98.61%) had a concentration of ≥ 100 mIU/ml. Noteworthy is the case of one non-immune student who, after administration of a 3-dose vaccine followed by a booster, gave anti-HBs levels under the seroprotective threshold. The absence of HBsAg was confirmed. This poor immune response could have to do with immunosuppression or with genetic factors (16,18,19).

A limitation of this study that must be addressed is that data on initial vaccination against HBV was collected by self-report, and was not verified by medical records; this introduces a possibility of bias in the basal antibody levels registered.

Conclusions

Within the limitations of this study, our findings indicate that about 70% of students vaccinated as pre-adolescents showed serologic evidence of protection against HBV after approximately seven years. Moreover, almost all non-immune students were seroprotected after re-vaccination. Administering a booster is associated with the presence of an excellent immune memory in most vaccinees. Thus far we are not certain of the clinical relevance of immune memory, however. There is clearly a need to reinforce control of the antibody levels in groups at risk, such as Dentistry students.

References

1. World Health Organization. Hepatitis B vaccines WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record (WER)* 2009;84:405-20.
2. Chaves SS, Fischer G, Groeger J, Patel PR, Thompson ND, Teshale EH, et al. Persistence of long-term immunity to hepatitis B among adolescents immunized at birth. *Vaccine*. 2012;30:1644-9.
3. Honorati MC, Palareti A, Dolzani P, Busachi CA, Rizzoli R, Facchini A. A mathematical model predicting antihepatitis B virus surface antigen (HBs) decay after vaccination against hepatitis B. *Clin Exp Immunol*. 1999;116:121-6.
4. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis*. 2011;53:68-75.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2011;60(RR-07):1-45.
6. Petti S, Messano GA, Polimeni A. Dentists' awareness toward vaccine preventable diseases. *Vaccine*. 2011;29:8108-12.
7. Yang SG, Wang B, Chen P, Yu CB, Deng M, Yao J, et al. Effectiveness of HBV vaccination in infants and prediction of HBV prevalence trend under new vaccination plan: findings of a large-scale investigation. *PLoS One*. 2012;7:e47808.

8. Boot HJ, van der Waaij LA, Schirm J, Kallenberg CG, van Steenberg J, Wolters B. Acute hepatitis B in a healthcare worker: a case report of genuine vaccination failure. *J Hepatol.* 2009;50:426-31.
9. Fitzsimons D, François G, Hall A, McMahon B, Meheus A, Zanetti A, et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy and impact of hepatitis B virus mutants. *Vaccine.* 2005;23:4158-66.
10. Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Massé R, Trudeau G, et al. Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:213-8.
11. Gilca V, De Serres G, Boulianne N, Murphy D, De Wals P, Ouakki M, et al. Antibody persistence and the effect of a booster dose given 5, 10 or 15 years after vaccinating preadolescents with a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2013;31:448-51.
12. Zanetti AR, Tanzi E, Pozzi A, Romano L, Bergamini F. Yeast-derived hepatitis B vaccine in dental students. A three-year follow-up study. *Vaccine.* 1990;8:205-8.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997;46(RR-18):1-42.
14. Lindley MC, Lorick SA, Spinner JR, Krull AR, Mootrey GT, Ahmed F, et al. Student vaccination requirements of U.S. health professional schools: a survey. *Ann Intern Med.* 2011;154:391-400.
15. Spradling PR, Williams RE, Xing J, Soyemi K, Towers J. Serologic testing for protection against hepatitis B virus infection among students at a health sciences university in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:732-6.
16. van Wijk PT, Meiberg AE, Bruers JJ, Groenewold MH, van Raalten AL, Dam BA, et al. The risk of blood exposure incidents in dental practices in the Netherlands. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2012;40:567-73.
17. Averbhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications for persons at occupational risk for hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med.* 1998;15:1-8.
18. Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM, Mohr FE, Coleman PJ, Mandel EJ, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine.* 1989;7:425-30.
19. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA.* 1985;254:3187-9.
20. Hennig BJ, Fielding K, Broxholme J, Diatta M, Mendy M, Moore C, et al. Host genetic factors and vaccine-induced immunity to hepatitis B virus infection. *PLoS One.* 2008;3:e1898.
21. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* 1989;321:708-12.
22. Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, Yunis EJ, Dienstag JL, Werner BG, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. *Ann Intern Med.* 1987;105:356-60.
23. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet.* 2000;355:561-5.
24. Aypak C, Yüce A, Yıkılkan H, Görpeliöğlu S. Persistence of protection of hepatitis B vaccine and response to booster immunization in 2- to 12-year-old children. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1761-6.
25. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:650-5.
26. Tohme RA, Ribner B, Huey MJ, Spradling PR. Hepatitis B vaccination coverage and documented seroprotection among matriculating healthcare students at an academic institution in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:818-21.
27. Gilca V, De Serres G, Boulianne N, De Wals P, Murphy D, Trudeau G, et al. Antibody and immune memory persistence after vaccination of preadolescents with low doses of recombinant hepatitis B vaccine. *Hum Vaccin.* 2010;6:212-8.
28. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Bock HL, Leyssen M, Jacquet JM. Persistence of antibodies and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after infant vaccination in Thailand. *Vaccine.* 2010;28:730-6.
29. Tele SA, Martins RM, Lopes CL, dos Santos MA, Souza KP, Yoshida CF. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine (Euvax-B) in haemodialysis patients and staff. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:145-9.
30. Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine.* 2007;25:6958-64.

Conflicts of interest

The authors deny any conflict of interest.