# PRINCIPE DE VIANA

## (SUPLEMENTO DE CIENCIAS)

Año IX Núm. 9

Suplemento anual 1989

PRINCIPE DE VIANA
Suplemento de Ciencias. Anual.

---

Edita:
GOBIERNO DE NAVARRA
DEPARTAMENTO DE EDUCACION Y CULTURA
DIRECCION GENERAL DE CULTURA - INSTITUCION
PRINCIPE DE VIANA

---

Consejo de Redacción:
DIRECTOR: Javier Echeverría Ezponda
Secretaria: M.ª Soledad Saracíbar

---

Redacción y Administración:
Institución Príncipe de Viana
C/ Ansoleaga, 10
Tel. 22 72 00. Ext. 2325
31001 PAMPLONA

---

Suscripciones:
GOBIERNO DE NAVARRA
Departamento de Presidencia
Sección de Publicaciones
Avda. de Carlos III el Noble, 2
Tel. 22 72 00. Ext. 3591
31002 PAMPLONA

---

El contenido de los artículos es de exclusiva responsabilidad de los autores.
Prohibida la reproducción total o parcial sin permiso expreso de la Editorial y, en cualquier caso, citando su procedencia.

---

© Institución Príncipe de Viana
D.L.: NA. 184/1969 - ISSN 0214-6622
Composión y montaje: COMETIP, S.L.
Impresión: CASTUERA, San Blas, 4. Burlada

# PRINCIPE DE VIANA

## SUMARIO

**Carlos Galán**
Estudio hidrogeológico del sistema Kárstico de Ormazarreta (sierra de Aralar) ..... 5

**Luis Herrera**
Recursos, calidad y recuperación del agua en España ..... 43

**L. Herrera / M. J. Miranda**
Materiales para la Hidrobiología de Navarra: 3. Heterópteros acuáticos (Insecta, Heteroptera) ..... 63

**Juan Erviti Unzué**
Paisaje vegetal de la Navarra Media Oriental ..... 95

**Javier Etayo / Antonio Gómez Bolea**
Líquenes y contaminación en Pamplona ..... 167

**Mikel Lorda**
Corología y ecología de las familias Liliaceae e Iridaceae ..... 197

**Santiago Cañardo Ramírez**
Evolución demográfica de Valtierra (1900-1986) ..... 259

**Mariano Artigas**
Nicolás Oresme, Gran Maestre del Colegio de Navarra, y el origen de la ciencia moderna ..... 297

**Elsa M. Casanova**
Las implicaciones de la Psicoterapia en la Educación ..... 333

**Fermín M. González García**
Factores que influyen en la formación de los suelos. Tres perfiles característicos de la zona nordeste de Navarra ..... 345

**J. L. Martínez / A. Camarero / M. Azparren / G. Beriain**
Vacuna de ingeniería genética (DNA Recombinante) frente a la hepatitis viral B. Su utilización en diversos grupos de población y análisis de resultados obtenidos ..... 371

**J. L. Martínez / A. Camarero / A. Garde / G. Beriain / M. Azparren / I. Eseverri / A. Díaz / R. Ramírez**
Aplicaciones del análisis radioinmunométrico y del rast en el diagnóstico de la alergia ..... 343

**Juan Ramón Latasa / Ricardo Zufiaurre**
Metodología de una experimentación en el laboratorio de física: determinación de h de Planck ..... 425

**Juan Carlos Báscones / Javier Peralta**
Notas de flora navarra ..... 435

Año 9
Número 9
1989

# Vacuna de ingeniería genética (DNA recombinante) frente a la hepatitis viral B

## Su utilización en diversos grupos de población y análisis de resultados obtenidos *

DR. JOSE LUIS MARTINEZ

Grupo de trabajo:
Martínez, J. L. (MED); Camarero, A. (MED); Azparren, M. (ATS)
Beriain, G. (ATS); Eseverri, I. (TEL); Díaz, A. (TEL)
Remírez, R. (AS)

SUMARIO

## INTRODUCCION

La existencia de más de 250.000 millones de personas en el mundo capaces de transmitir la infección por virus de la hepatitis B y que ésta sea la causante de más del 80% de los carcinomas hepatocelulares, uno de los cánceres mas frecuentes, hace que su erradicación sea un objetivo prioritario para los próximos decenios.

Esto, que hace unos años era impensable dada la inexistencia de una vacuna eficaz contra el virus, empezó a tomar posibilidades de realización con la aparición de las primeras vacunas derivadas de «pools» de plasma. Sin embargo, pensar en vacunaciones masivas a gran escala era irrealizable tanto por el aspecto económico, como por la difícil disponibilidad de tan grandes cantidades de plasma procedente de portadores crónicos asintomáticos.

La obtención y comercialización de vacunas obtenidas por ingeniería genética con técnicas de DNA recombinante, una vez que ha sido demostrada su capacidad inmunogénica abren la posibilidad de lograr una total erradicación de la enfermedad dada su ilimitada capacidad de fabricación seriada y por lo tanto la consiguiente disminución de costos.

A pesar de ello, hasta que no se adopte por parte de Organismos sanitarios internacionales y Gobiernos una estrategia común para el abordaje global del problema, a nivel local debemos intentar reducir dentro de nuestras posibilidades el número de personas expuestas mediante la inclusión dentro de los programas de vacunación a un cada vez mayor número de colectivos.

Dentro de los tres patrones epidemiológicos para el virus de la hepatitis B que se consideran en Europa, España está incluida en el tercer grupo (HBsAg entre 1 y 5%,

* Servicio de Medicina Nuclear. Laboratorio de Radioinmunoanálisis. Hospital de Navarra.

junto con marcadores positivos entre un 10 y un 50% y una transmisión vertical de un 3% aproximadamente).

En Navarra, los estudios realizados por diversos grupos de trabajo (Hospital de Navarra, Hospital Virgen del Camino, Banco de sangre, etc.) confirman esta clasificación en cuanto a portadores y positividad de marcadores, aunque por su situación geográfica las cifras son algo menores que las de zonas mas septentrionales.

A nuestro nivel, una vez analizados distintos colectivos de población se procedió a la vacunación en una primera fase a los denominados grupos de alto riesgo dentro del Hospital (año 1985 con vacuna derivada de plasma), pasando en una segunda fase (1988-89 con vacuna de recombinación genética) a la vacunación de todo el colectivo y a la progresiva ampliación de grupos como son los familiares de portadores, pacientes hemodizalizados, alumnos en prácticas, etc.

Los resultados obtenidos en esta segunda fase de inmunización activa mediante la vacuna obtenida por ingeniería genética es el motivo del presente trabajo.

## CLINICA

Las consecuencias clínicas de una infección por el virus de la hepatitis B son extremadamente variables, abarcando desde una infección asintomática sin ictericia hasta una insuficiencia hepática fulminante letal.

La severidad clínica depende en cuanto al virus, de la concentración de viriones y de la frecuencia de los contactos; y en cuanto al receptor de su edad y del estado de la respuesta inmune. Se discute la importancia de otros factores como la formación de interferón, el subtipo de antígeno o incluso el tabaquismo.

SUMARIO

La causa de aparición de sintomatología clínica radica en el intento del sistema inmunitario del paciente de eliminar las células hepáticas infectadas ya que el virus en sí no es citopático, pudiéndose dar la paradoja de que una mejor respuesta inmune puede dar lugar a una evolución grave y que, sin embargo, un déficit inmunitario curse con una clínica atenuada pero con una mayor tendencia a la cronificación. Un caso similar es el del recién nacido, cuyo sistema inmune inmaduro es incapaz de una respuesta enérgica frente al virus, lo que influye profundamente sobre las consecuencias a largo plazo de la enfermedad: hasta un 95% de los lactantes contagiados pueden convertirse en portadores crónicos de AgHBs, con riesgo de desarrollo posterior de una hepatitis B crónica, cirrosis y/o carcinoma primario de hígado (42, 44).

La infección aguda se caracteriza por necrosis e inflamación, pudiendo adoptar distintas formas clínicas como son:

- hepatitis subclínica como forma más frecuente (50%)
- hepatitis anictérica (30%)
- hepatitis ictérica (19,9%)
- hepatitis fulminante (0,1%) (gráfico 1).

La evolución más frecuente de la hepatitis aguda es la curación (90%), distribuyéndose el resto en portadores crónicos asintomáticos (5%), hepatitis crónica persistente (3,5%) y hepatitis crónica activa (1,5%) (gráfico 2).

En la infección crónica, la mayor parte de los casos no presentan una historia anterior de hepatitis aguda sintomática. Estas personas tienen una respuesta inmune inadecuada, que permite la persistencia de las partículas virales infecciosas y ocasionan un daño hepatocelular continuo manifestado como hepatitis crónica, cirrosis y/o carcinoma hepatocelular (11).

Un tema a destacar es la asociación entre la infección por virus B y la aparición del carcinoma hepatocelular, uno de los diez cánceres más comunes. Existe una correlación geográfica muy clara entre el número de portadores crónicos del AgHBs en un país dado y la incidencia anual del hepatocarcinoma. Asimismo, los estudios estadísti-

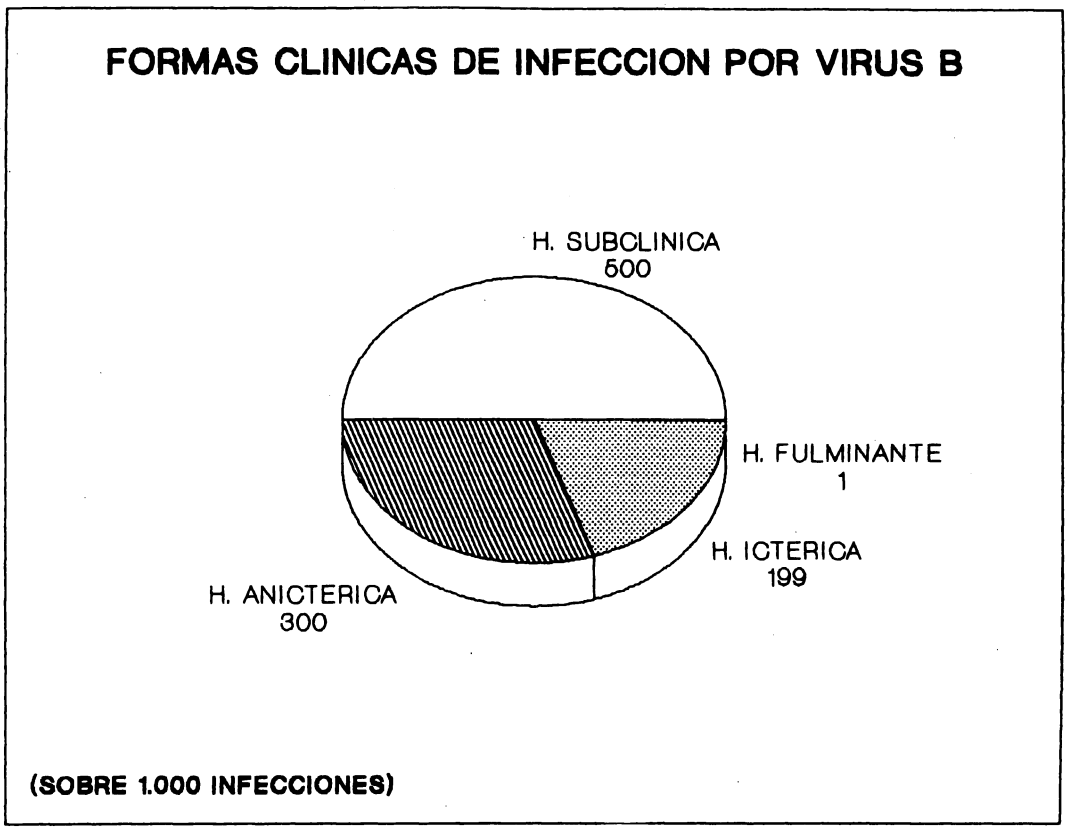



Gráfico 1.

cos han demostrado que el carácter de portador crónico del AgHBs aumenta de forma significativa las probabilidades de desarrollo del carcinoma incluso en regiones no endémicas. La asociación entre el virus y el carcinoma primario no sólo se basa en datos epidemiológicos, ya que se ha demostrado la presencia de DNA viral en los tejidos con carcinoma hepatocelular. En aquellas regiones en las que existe una prevalencia de ambos procesos, un 80% como mínimo de los tumores de pacientes AgHBs positivos contienen secuencias del DNA viral integradas genéticamente tanto en el tejido tumoral como en el no tumoral. Esta integración parece preceder al desarrollo de cambios malignos en el huésped (3, 4, 21) (gráfico 3).

«La evidencia de la asociación entre el estado de portador de la infección por virus de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular está ahora lo suficientemente demostrada como para justificar el uso de una vacuna contra este tipo de infección, como medio de prevención de este cáncer».

Prevention of Liver Cancer
Report of a WHO Meeting
Organización Mundial de la Salud
Technical Reports, Series 691, 1983, pp.1-30

El desarrollo de una vacuna frente a la hepatitis B mediante ingeniería genética parte del aislamiento de la secuencia DNA AgHBs en 1978 y de su clonación en bacterias y expresión en levaduras en 1981.

Dentro de la estructura del virus, el denominado gen S fue identificado como el responsable de la codificación del AgHBs. Mediante técnicas de ingeniería genética, el

SUMARIO

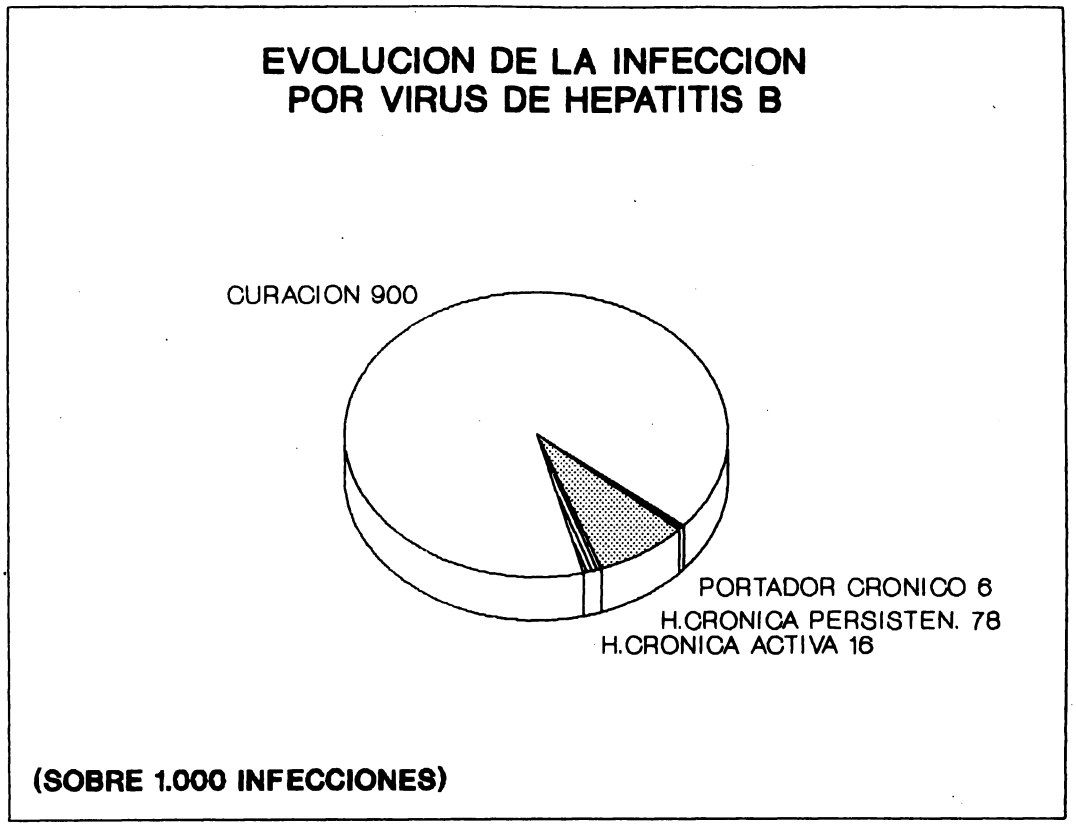



Gráfico 2.

SUMARIO

gen S pudo ser aislado del DNA, modificado e injertado en un huésped alternativo y adecuado para producir grandes cantidades de AgHBs.

En la vacuna empleada por nosotros (ENGERIX-B de SK&F), el huésped seleccionado para la producción del AgHBs es la levadura común (Saccharomyces cerevisiae).

En el laboratorio productor, a partir de un suero procedente de un portador crónico de VHB humano, se purificó el virus de la hepatitis B, extrayéndole el DNA viral y clonándolo dentro de una bacteria común (Escherichia coli) en un plásmido vector. Esto permitió la obtención de suficientes cantidades de DNA viral para las posteriores recmbinaciones genéticas. Mediante un procedimiento de etapas múltiples, el gen S fue aislado a partir del DNA viral clonado, y fusionado en la secuencia de control para la expresión en levadura (promotor TDH3), incorporándose a un plásmido de expresión que contenía los componentes necesarios para la replicación y mantenimiento en las células de levadura. El plásmido de expresión final se introdujo en la levadura mediante transformación protoplasmática, permitiendo así que las células transformadas pudieran producir AgHBs. Esta población homogénea de levadura recombinante constituye el lote de «semillas» a partir del cual se obtiene la vacuna (18, 20, 37, 38).

Su comercialización a partir de 1987 permitió disponer de una vacuna que aunque en principio no parecía presentar grandes ventajas en cuanto a capacidad inmunitaria (1, 19) con relación a las vacunas disponibles en ese momento, soslayaba la reticencia por parte del personal al empleo de las vacunas derivadas de «pools» de plasma humano (10, 16), junto con un presumible descenso de los costos al poderse obtener seriadamente a partir de unas «semillas madre».

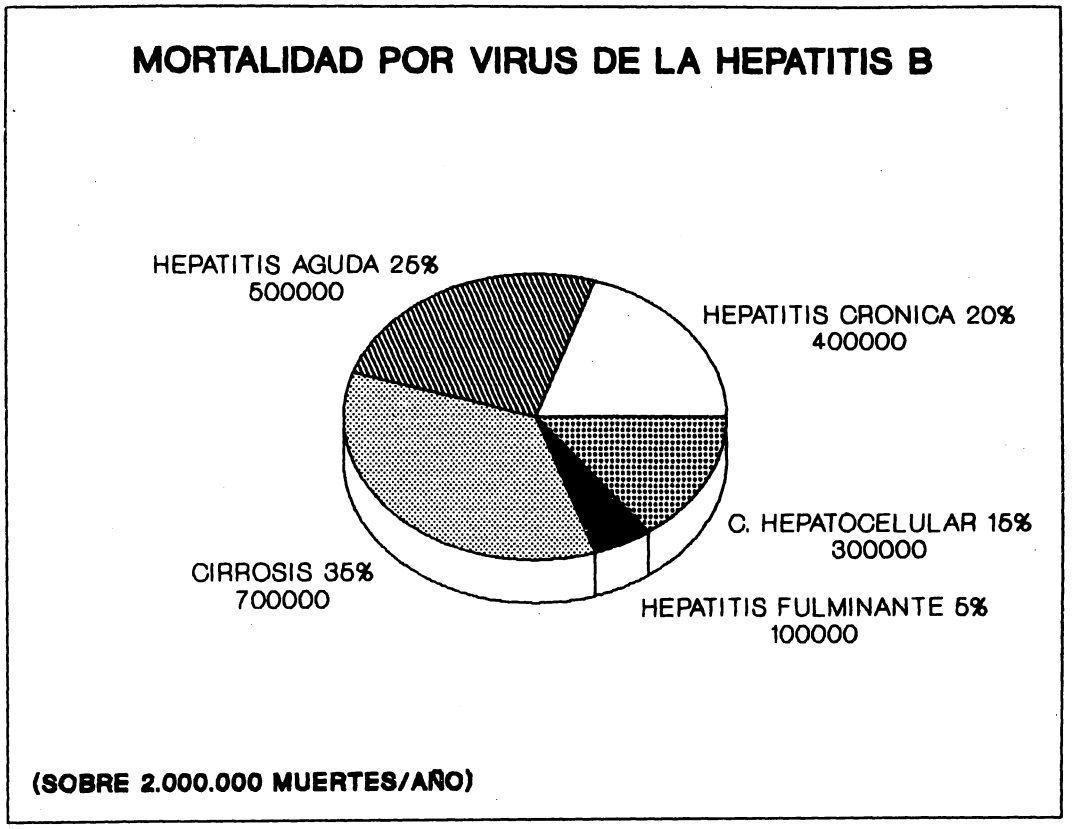



Gráfico 3.

## HEPATITIS B Y PERSONAL SANITARIO

El riesgo de adquisición de una hepatitis B en un grupo profesionalmente expuesto como es el sanitario, depende de las características del medio donde desarrolla su trabajo, así como del tipo del mismo (2, 25, 41).

Las principales fuentes de infección de este personal son:

- pacientes del Servicio de Urgencias con serología desconocida,
- pacientes ingresados con serología desconocida,
- pacientes con serología positiva, sin adopción de medidas adecuadas,
- pacientes con serología «falsamente negativa» transitoriamente como en algunos casos de sobreinfección por virus de hepatitis delta,
- muestras biológicas contaminadas,
- material sanitario contaminado,
- extrahospitalarias (medio familiar, medio social, hábitos...).

Este mayor riesgo de infección hace que sea necesario en los Centros sanitarios un planteamiento serio del problema que aborde todos los aspectos del mismo, y que comprende desde la clasificación del personal con distintos tipos de marcadores hasta la reintegración o incorporación al puesto de trabajo más adecuado tras la enfermedad o clasificación serológica (personal inmune en Servicios de riesgo, etc.), pasando por las correspondientes campañas de educación sanitaria, inmunización activa, pasiva, etc. (25).

En el Hospital de Navarra y a raíz de la aparición del Decreto (BOE del 28.12.83) que regulaba la dispensación de la vacuna frente a la hepatitis B, se inició el primer programa piloto de vacunación en los servicios que en aquel momento se determina-

SUMARIO

ron como de mayor riesgo, y que adoleció de una serie de inconvenientes que hicieron fracasar parcialmente el plan. Entre estos destacan:

– desconocimiento del tipo de vacuna que se iba a recibir por parte del Ministerio en cada pedido y dado que las disponibles en el mercado en aquel momento eran distintas tanto en su concentración como en su pauta de administración, se originaron una serie de problemas de planificación.

– dados los límites relativamente estrechos de temperatura de conservación de las vacunas, existían en ocasiones dudas de viabilidad, especialmente debidas al transporte en período estival, mantenimiento inadecuado en distintos servicios, etc.

– continuos cambios de orientación sanitaria y sus correspondientes presupuestos, que no permitían un desarrollo continuado del plan.

– rechazo por parte del personal sanitario de una vacuna obtenida de «pools» de plasma humano, a lo que se añadió en esos momentos una posible desconocida relación con el SIDA (10, 16, 28, 35).

Actualmente, la mayor parte de estos aspectos negativos han desaparecido debido a:

– derogación del Decreto que limitaba la prescripción de vacuna.

– progresiva asunción de competencias por parte de las Comunidades Autónomas con una más decidida política sanitaria al respecto.

– mayor concienciación del personal sanitario (10, 16).

– aparición de una nueva vacuna obtenida por recombinación genética y suministro directo de la misma por el propio Laboratorio productor, pudiendo así controlar mas fácilmente las condiciones de conservación de los distintos lotes.

Este conjunto de factores ha permitido desarrollar en nuestro caso un nuevo programa más ambicioso y completo en el que se han obviado en su mayor parte los problemas del anterior y que se ha basado en los siguientes puntos:

– extracciones por la misma persona y en los puestos de trabajo y turnos horarios.

– control de reacciones adversas (RAM) por el Servicio de Farmacia (29).

– entrega individualizada de resultados con información sobre situación inmunitaria, normas de prevención, folleto de la vacuna a administrar y protocolos de aceptación voluntaria o rechazo.

– «oficina» única de información.

– administración de todas las dosis vacunales por vía intramuscular en pauta 0, 1 y 6 meses por la misma persona y en los propios puestos de trabajo y turnos horarios.

– control de respuesta postvacunal con información individualizada de resultados y pautas a seguir.

– estudios inmunitarios en casos de baja o nula respuesta a la vacuna (17).

– estudio de familiares de portadores y vacunación en caso necesario.

– control serológico de embarazadas para profilaxis activa y pasiva del recién nacido en caso necesario.

## MATERIAL Y METODOS

### MUESTRA ANALIZADA

– Personal de «staff» del Hospital de Navarra (Servicios médicos y generales).

– Pacientes en hemodiálisis y CAPD (6, 9).

Tras la obtención de datos personales para la ficha epidemiológica individual, se

extranjeron 10 ml. de sangre cuyo suero se congeló a -20° hasta el momento de las determinaciones analíticas por RIA e IRMA.

El personal se agrupó por servicios hospitalarios, comenzando por los de mayor riesgo teórico, realizándose las extracciones completas de cada servicio en un período no superior a los 15 días con el fin de evitar al máximo las variaciones circunstanciales.

## SEROLOGIA

Las determinaciones séricas de marcadores de hepatitis B, se realizaron según la siguiente pauta:

– análisis de antiHB core total a todas las muestras, excepto a personal vacunado anteriormente.

– análisis de antiHBs a las muestras pertenecientes a personal vacunado anteriormente.

– análisis del resto de marcadores en las muestras positivas al antiHB core total.

– análisis de antiHDelta total a las muestras positivas para AgHBs y/o antiHB core IgM.

Las determinaciones analíticas se efectuaron en el Servicio de Medicina Nuclear mediante los siguientes métodos:

– Antígeno superficial hepatitis B (AgHBs):
Análisis cualitativo radioinmunométrico (IRMA) con antiHBs monoclonal y test de neutralización para confirmación de muestras positivas (SORIN BIOMEDICA).

– Anticuerpo frente al antígeno HBs (antiHBs):
Análisis cuantitativo radioinmunométrico (IRMA) frente a standards «1st Reference Preparation 1977 WHO antihepatitis B inmunoglobulin» (SORIN BIOMEDICA).

– Anticuerpo tipo IgM frente al antígeno core de la hepatitis B (antiHB core IgM):
Análisis cualitativo radioinmunométrico (IRMA) en fase sólida (SORIN BIOMEDICA).

– Anticuerpo tipo IgC e IgM frente al antígeno core de la hepatitis B (antiHB core total):
Radioinmunoanálisis (RIA) competitivo en fase sólida con AgHB core sintetizado por DNA recombinante (SORIN BIOMEDICA).

– Antígeno «e» HB (AgHBe):
Análisis cualitativo radioinmunométrico (IRMA) en fase sólida (SORIN BIOMEDICA).

– Anticuerpo frente al AgHBe (anti HBe):
Análisis cualitativo radioinmunométrico (IRMA) en fase sólida.

– Anticuerpo frente al antígeno de la hepatitis viral DELTA (antiHDELTA)
Radioinmunoanálisis (RIA) competitivo en fase sólida (SORIN BIOMEDICA).

Para la valoración de los resultados analíticos, se aplicó el esquema diagnóstico siguiente:

SUMARIO

| | AgHBs | antiHBs | antiHBcIgM | antiHBctot | AgHBe | antiHBe |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | NEG | 0 | NEG | NEG | NEG | NEG |
| 2 | NEG | 0.1-10 | NEG | NEG | NEG | NEG |
| 3 | NEG | > 10 | NEG | NEG | NEG | NEG |
| 4 | POS | 0 | POS | POS | POS | NEG |
| 5 | NEG | 0 | POS | POS | NEG | P/N |
| 6 | POS | 0 | NEG | POS | NEG | P/N |
| 7 | POS | 0 | NEG | POS | POS | NEG |
| 8 | NEG | 0 | NEG | POS | POS | P/N |
| 9 | NEG | 0 | NEG | POS | NEG | P/N |
| 10 | NEG | > 0.1 | NEG | POS | NEG | P/N |
| 11 | POS | 0 | NEG | NEG | NEG | NEG |

(Martínez, J. L. 1989)

1. No se detecta serológicamente contacto previo con el virus de la hepatitis B.
2. Inmunidad insuficiente frente al virus de la hepatitis B.
3. Inmunidad suficiente frente al virus de la hepatitis B por inmunoprofilaxis activa o pasiva.
4. Infección aguda por virus de la hepatitis B con replicación vírica activa.
5. Infección aguda por virus de la hepatitis B en fase de depuración del AgHBs.
6. Infección crónica por virus de la hepatitis B sin replicación viral activa.
7. Infección crónica por virus de la hepatitis B con replicación viral activa.
8. En fase de agudización clínica en un portador crónico con replicación viral activa puede tratarse de reinfección por virus de la hepatitis Delta con indetectabilidad serológica transitoria del AgHBs.
9. Sin clínica de agudización, puede tratarse de infección pasada con tendencia a normalización serológica sin desarrollo detectable de antiHBs (inmunidad discutible).
10. Inmunidad frente a la hepatitis B tras infección pasada.
11. Error analítico o infección por la variante HB2 que cursa sin desarrollo del anticuerpo frente al antígeno del core de la HB (7, 12).

## PROTOCOLOS

A cada miembro del personal hospitalario analizado se le remitió un dossier que incluía:

– Informe del resultado analítico con valoración de su situación inmunitaria frente a la hepatitis B, conveniencia de vacunación, controles clínicos y analíticos, etc. (protocolos 1, 2, 3, 4).

– Folleto de información básica sobre la vacuna a administrar.

– Folleto de «Directrices sobre seguridad para los profesionales de salud».

– Protocolos de aceptación o rechazo voluntario de la vacuna (16).



SUMARIO

## CRITERIOS DE VACUNACION

Todas aquellas personas de los grupos citados no vacunadas anteriormente y con serología antiHB core total negativa.

Todas aquellas personas vacunadas anteriormente cuya cifra actual de antiHBs no superaba las 10 UI/L.

## TIPO DE VACUNA

La vacuna utilizada ha sido la obtenida por DNA recombinante (ENGERIX-B), suministrada directamente por el laboratorio fabricante, conservada entre 2° - 8° y con un contenido por dosis de:

- 20 microgramos de Ag proteico
- .5 miligramos de hidróxido de Al
- .05 miligramos de tiomersal.

## VIA DE ADMINISTRACION Y PAUTA

La vía de administración ha sido siempre la intramuscular en deltoides y en pauta de 0, 1 y 6 meses, excepto para los pacientes hemodializados en los que ha sido mensual continua hasta alcanzar niveles de antiHBs superiores a 10 UI/L (13).

## CONTROL

El control postvacunal se ha realizado al mes de la administración de la tercera dosis en el personal de staff y cada mes en los pacientes de hemodiálisis (23).

SUMARIO

# RESULTADOS

## ESTUDIO SEROLOGICO PREVACUNAL

## HOSPITAL DE NAVARRA

De 920 serologías realizadas al personal hospitalario, se encontraron marcadores positivos en 326 casos. De ellos, 183 tenían como único marcador el antiHBs, como resultado del programa piloto de vacunación realizado en 1985. De los 737 restantes, 143 tenían algún marcador positivo (19,4%), destacando 5 con AgHBs positivo aunque sin replicación vírica (AgHBs negativos) (8, 29).

## PACIENTES EN HEMODIALISIS

En 31 pacientes hemodializados, se encontraron 4 sueros con marcadores positivos para antiHB core total, antiHBe y antiBHs superior a 10 UI/L (12,9%). En 7 pacientes de CAPD no se encontró ningún marcador positivo (9).

## OTROS GRUPOS DE POBLACION ESTUDIADOS

Se han realizado igualmente serologías a distintos grupos de población que aunque no pertenecen directamente a personal sanitario de riesgo, entran dentro de otros colectivos en los que la vacunación frente a la hepatitis B también está indicada preferentemente: (26, 31, 32, 33, 34, 36, 39).

– ESCUELA DE ATS

Alumnos en un 90% del sexo femenino, con edad media de 21.05 años y residiendo el 80% en medio urbano.

– PACIENTES HOSPITAL

Pacientes seriados procedentes indiscriminadamente de todo tipo de Servicios médicos u otras Instituciones como Prisión, Centros de desintoxicación, etc.

– AYUNTAMIENTO

Personal de plantilla en su mayor parte correspondiente al empleo de policía municipal.

– HOSPITAL PSIQUIATRICO

Personal de plantilla correspondiente en su mayor parte a cuidadores de pacientes psiquiátricos crónicos hospitalizados.

– CENTRO DE ATENCION A SUBNORMALES

La serología se realizó en dos tandas. En una primera ocasión se analizaron los sueros de 93 personas, encontrando marcadores positivos en 21 casos (22,5%) entre los que había 3 HBsAg positivos.

De estos 93 casos, 49 era alumnos entre los que se localizaron 17 positivos (34,6%) y los 3 HBsAg. Los 44 restantes correspondían al personal cuidador con 4 casos de marcadores positivos (9,09%).

En una 2.ª fase, se analizaron otros 43 sueros (cuidadores y residentes), con solo 2 marcadores positivos (4,6%) de los que uno es HBsAg positivo y que corresponde a un cuidador.

– HOSPITAL COMARCAL

– HOSPITAL TRAUMATOLOGICO (Personal de plantilla)

– FAMILIARES DE PORTADORES DEL BANCO DE SANGRE (15, 30, 45)

– FAMILIARES DEL GRUPO CONTROL DEL BANCO DE SANGRE (5, 22, 30, 45)

– FAMILIARES DE PORTADORES DEL STAFF DEL HOSPITAL (15, 28)

– CONSULTAS DE ODONTOLOGIA (14)

Los resultados obtenidos, se muestran en el gráfico siguiente y pueden orientar acerca de la situación en nuestro entorno en cuanto a la infección por el virus de la hepatitis B.

SUMARIO

| Grupos analizados | Número | Sueros (+) | % | AgHBs (+) | % |
|---|---|---|---|---|---|
| Hospital | 737 | 143 | 19.4 | 5 | 0.6 |
| Hemodiálisis | 31 | 4 | 12.9 | 0 | 0 |
| CAPD | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| E. ATS: Alumnas | 210 | 6 | 2.8 | 0 | 0 |
| Profesores | 12 | 4 | 33.3 | 0 | 0 |
| Ayuntamiento | 381 | 35 | 9.1 | 2 | 0.5 |
| Psiquiátrico | 273 | 42 | 15.3 | 0 | 0 |
| * Centro subnormales | 136 | 23 | 16.9 | 4 | 2.9 |
| Hospital Comarcal | 321 | 16 | 4.9 | 0 | 0 |
| Hospital Traumatológico | 140 | 7 | 5 | 0 | 0 |
| Pacientes Hospital | 1.062 | 257 | 24.1 | – | – |
| Familiares de portadores del Banco de Sangre | 211 | 72 | 34.1 | 9 | 4.2 |
| Familiares del grupo control del Banco de Sangre | 222 | 36 | 16.2 | 1 | 0.4 |
| Familiares de portadores del Staff Hospital | 65 | 17 | 26.1 | 2 | 3 |
| Consultas de Odontología | 83 | 7 | 8.4 | 0 | 0 |

* Corresponde al conjunto de residentes y cuidadores.

## ESTUDIO SEROLOGICO POSTVACUNAL

### HOSPITAL DE NAVARRA

Se indicó la vacunación a 789 personas: personal con marcadores negativos, antiHBs a bajo título o antiHBcore total positivo débil como único marcador.

Al cabo de un mes de la tercera dosis se realizó el estudio de los niveles de antiHBs. Hasta el momento actual se llevan controladas 503 vacunaciones con los resultados:

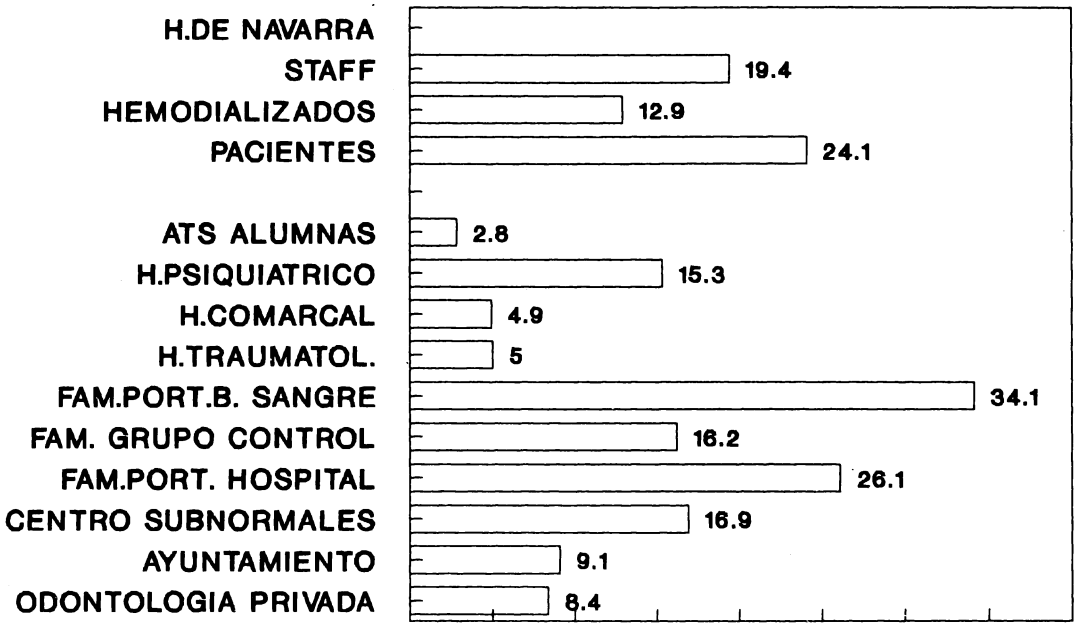
- < 10 U.I./L.: 33 (6,40%)
- De 10 a 20 U.I./L.: 29 (5,60%)
- De 21 a 40 U.I./L.: 17 (3,30%)
- De 41 a 80 U.I./L.: 37 (7,27%)
- De 81 a 160 U.I./L.: 68 (13,51%)
- > 160 U.I./L.: 319 (63,40%)



SUMARIO

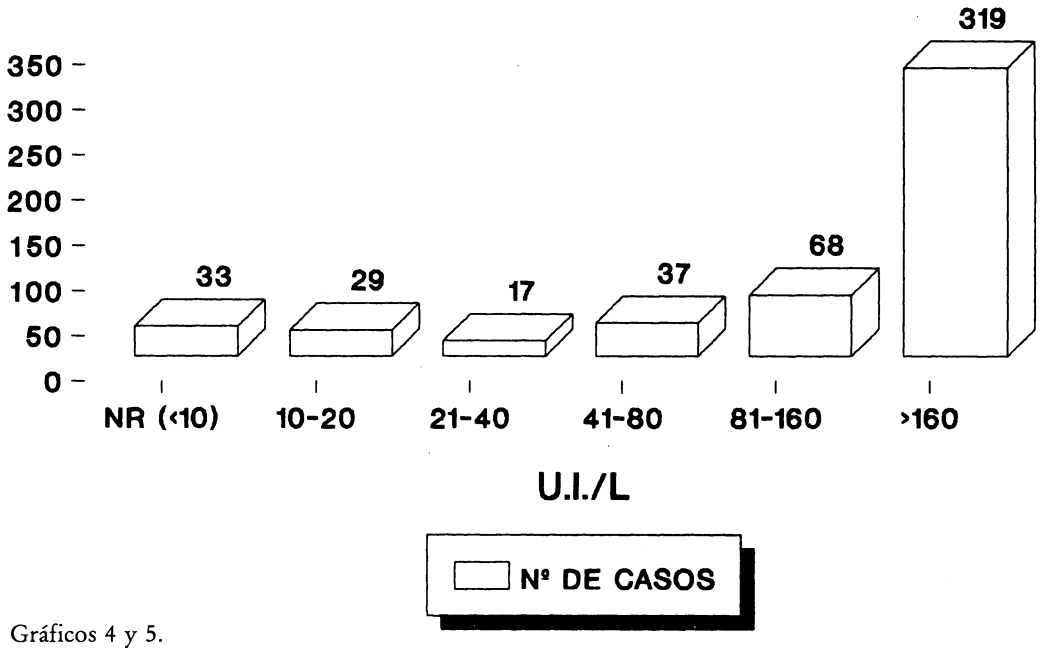
## SEROLOGIAS DE MARCADORES DE HB POSITIVAS EN DISTINTOS GRUPOS DE POBLACION

(expresadas en %)




## SEROCONVERSION A LOS 7 MESES
### VACUNA RECOMBINANTE

(n=503)




Gráficos 4 y 5.



SUMARIO

Si se considera que niveles superiores a 10 U.I./L confieren protección frente a la infección por HBV, los resultados obtenidos indican una eficacia de la vacunación de un 93,43% (8, 27) (Gráfico 5).

## OTROS GRUPOS VACUNADOS CON CONTROL ANALITICO POSTERIOR

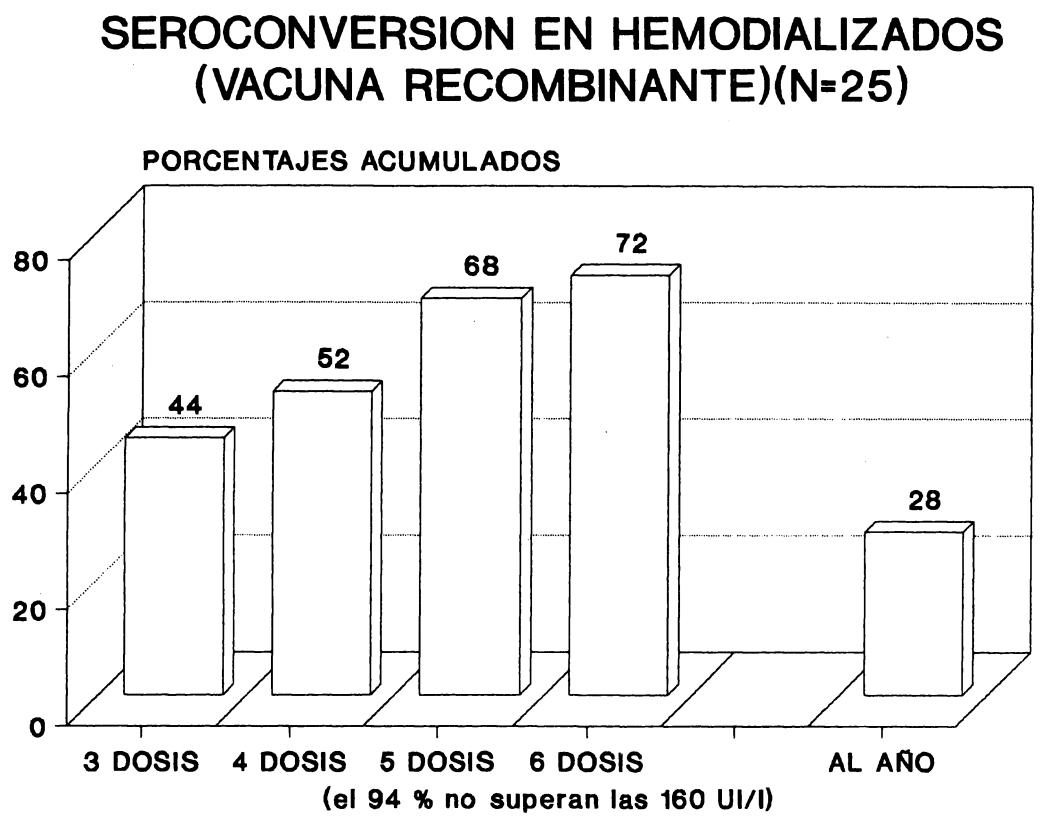
### HEMODIALISIS

Se vacunaron 25 pacientes. Al mes de la tercera dosis, 11 de ellos presentaban valores superiores a 10 U.I./L.

Al resto se le siguió vacunando mensualmente y realizando controles periódicos de antiHBs, obteniéndose unos porcentajes de seroconversión acumulados del 52%, 68%, 72% y 77% tras las dosis 4.ª, 5.ª, 6.ª y 7.ª respectivamente (6, 40).

En un control realizado al año del inicio de la vacunación, observamos que únicamente mantienen niveles suficientes de antiHBs un 28% correspondiente a aquellos pacientes que respondían bien a las tres primeras dosis (Gráfico 6).

En el caso de los pacientes de CAPD los siete fueron vacunados y todos ellos presentaron niveles superiores a 10 U.I./L tras las tres primeras dosis con un nivel de eficacia del 100% (9).




HOSPITAL DE NAVARRA

Gráfico 6.



SUMARIO

ESCUELA DE ATS

Se vacunaron 20 alumnos en prácticas hospitalarias, de los que 18 completaron la vacunación. Se realizó el estudio postvacuna en 13 casos con los siguientes resultados:

- < 10 U.I./L.: 2 (15,30%)
- De 10 a 20 U.I./L.: 2 (15,30%)
- De 21 a 40 U.I./L.: 2 (15,30%)
- De 81 a 160 U.I./L.: 3 (23,00%)
- > 160 U.I./L.: 4 (30,70%)

Estos datos nos indican una respuesta efectiva en el 84,5% de los casos.

AYUNTAMIENTO

Se realizó el control postvacunal en 127 personas con los siguientes resultados:

- < 10 U.I./L.: 16 (12,50%)
- De 10 a 20 U.I./L.: 5 (3,90%)
- De 21 a 40 U.I./L.: 10 (7,80%)
- De 41 a 80 U.I./L.: 14 (11,00%)
- De 81 a 160 U.I./L.: 18 (14,17%)
- > 160 U.I./L.: 64 (50,40%)

CENTRO TRAUMATOLOGICO

Se realizó el control postvacunal en 77 personas, con los siguientes resultados:

- < 10 U.I./L.: 18 (23,37%)
- De 10 a 20 U.I./L.: 1 (1,29%)
- De 21 a 40 U.I./L.: 1 (1,29%)
- De 41 a 80 U.I./L.: 4 (5,19%)
- De 81 a 160 U.I./L.: 9 (11,68%)
- > 160 U.I./L.: 44 (57,14%)

(Gráfico 7).

## ESTUDIO DE PERSONAL CON BAJA O NULA RESPUESTA A LA VACUNACION

Por otro lado, se ha realizado un estudio a un grupo de 40 personas que presentaban niveles de antiHBs postvacunales menores a 10 U.I./L. con el fin de intentar establecer las causas de su baja respuesta inmunitaria (46).

Se analizaron los parámetros:

- edad
- peso
- tabaquismo
- inmunidad humoral y celular:
  - recuento y fórmula
  - poblaciones de linfocitos T y cociente T4/T8
  - estudio de inmunoglobulinas
  - sistema complemento.

El análisis de los resultados obtenidos no mostró ninguna relación o alteración significativa en estos parámetros que justificaran la baja respuesta.

A este grupo se le administró una 4.ª dosis de vacuna, obteniéndose una respuesta inmunitaria superior a 10 en un 39,4% de los casos. Una 5.ª dosis administrada a los que seguían sin responder y querían seguir la vacunación (7 casos), obtuvo respuesta sólo en un caso.

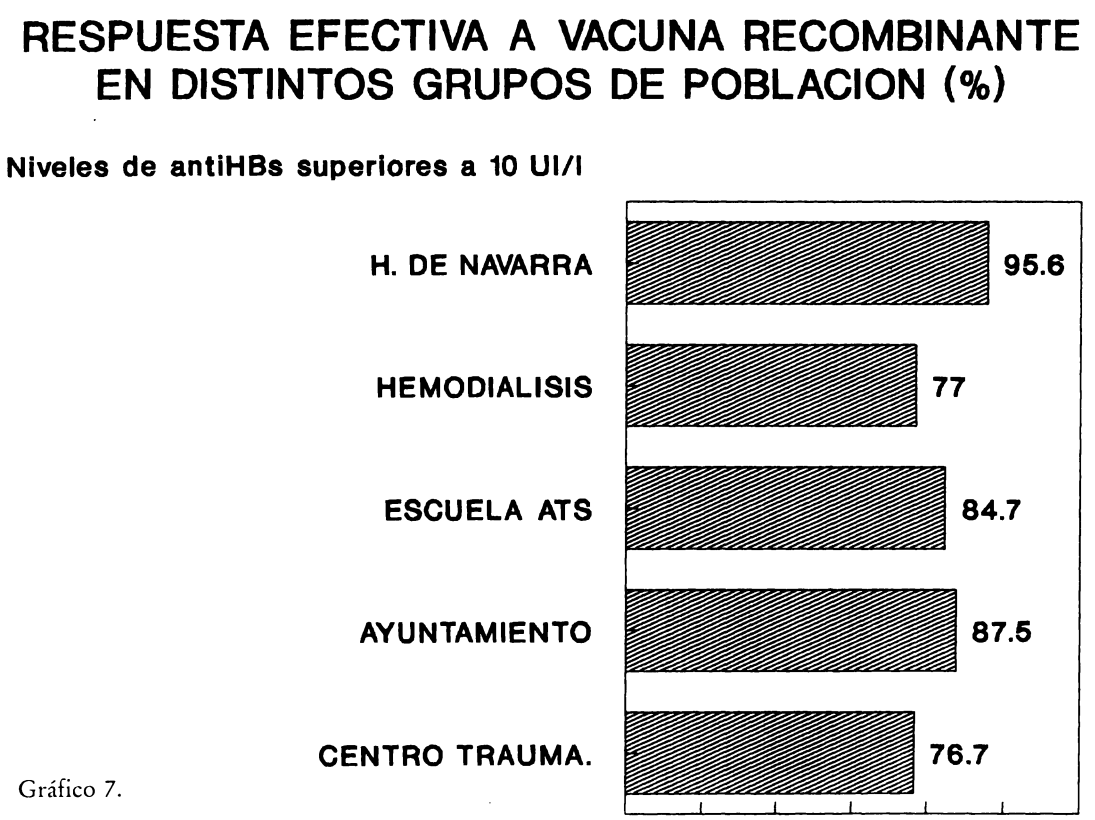



Gráfico 7.

## ANALISIS COMPARATIVOS DE RESPUESTAS POSTVACUNALES

Tal como observamos en el gráfico n.° 8 los niveles de respuesta superiores a 20 UI/L, tras las tres dosis de vacuna son prácticamente similares con ambos tipos de vacuna (88% frente a 87,7%), aunque a nivel de la recombinante la respuesta en títulos altos es muy superior a la plasmática en nuestra serie. Sin embargo, los resultados de esta comparación, sobre todo en cuanto a niveles altos de antiHBs, hay que valorarlos con cierta prevención en cuanto que parte de las vacunas procedentes de «pools» de plasma, se administraron en región glútea en vez de en deltoides (24).

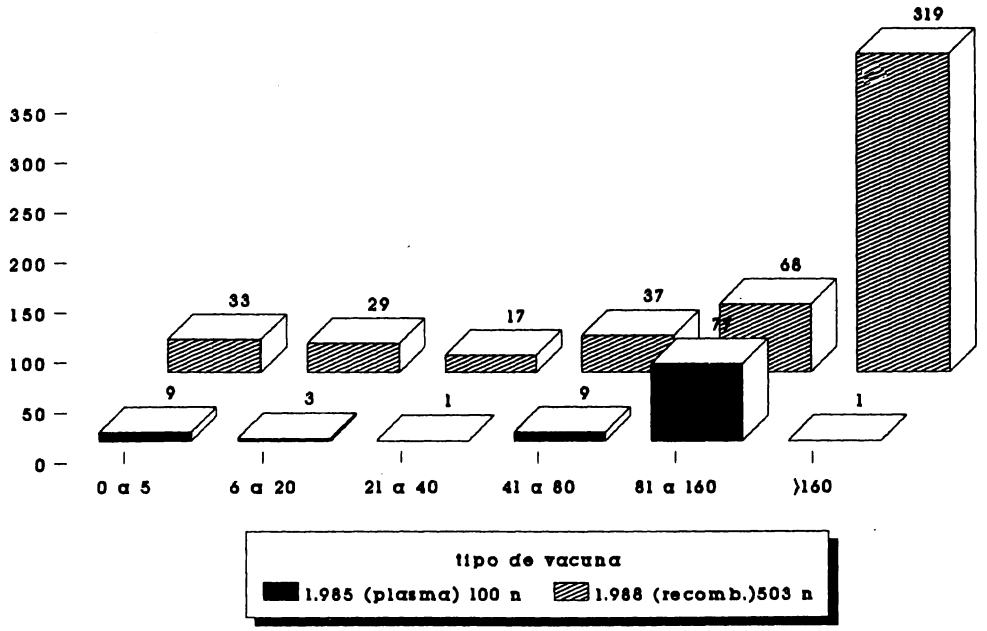
En el gráfico n.° 9 podemos ver que pasados tres años, el porcentaje de inmunizados con vacuna plasmática con cifras superiores a 20 UI/L alcanza todavía cifras del 72% y sobre todo con una curva generalizada ascendente del nivel de antiHBs. Quizás incluso, ese porcentaje sea mayor en la práctica y que al analizar con más detalle los resultados, se pueden observar (Gráfico 11) variaciones de respuesta relacionadas con los distintos lotes de vacuna, especialmente en uno de éstos (1510 J) en el que partiendo ya inicialmente de una menor capacidad de inmunización, su pérdida de la misma a los tres años es significativamente superior a la de los otros lotes.

## ESTUDIOS DE LAS RAM (REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS) TRAS LA VACUNA

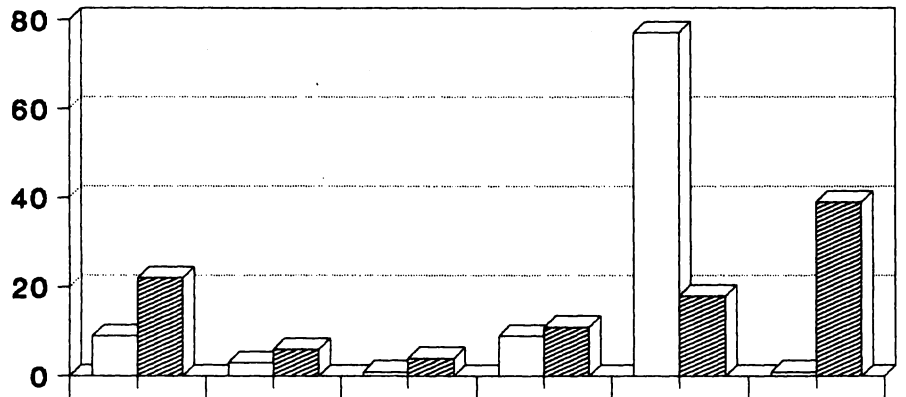
Cuando en 1985 se realizó la primera fase de vacunación con vacuna derivada de «pools» de plasma, el estudio de las RAM se llevó a cabo mediante un cuestionario personal en el que el propio vacunado reflejaba subjetivamente la sintomatología encontrada durante los siguientes días a la administración de cada dosis. En aquella

SUMARIO

## NIVELES DE antiHBs POSTVACUNALES A LOS 7 MESES CON AMBOS TIPOS DE VACUNA




## RESPUESTA A LA VACUNA PLASMATICA EN TRES AÑOS DE EVOLUCION




| | 0 a 5 | 6 a 20 | 21 a 40 | 41 a 80 | 81 a 160 | > 160 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| INICIAL | 9 | 3 | 1 | 9 | 77 | 1 |
| A LOS 3 AÑOS | 22 | 6 | 4 | 11 | 18 | 39 |

(N=100)

INICIAL — A LOS 3 AÑOS

Gráficos 8 y 9.

# PORCENTAJES DE SEROCONVERSION CON DISTINTOS LOTES DE VACUNA PLASMATICA

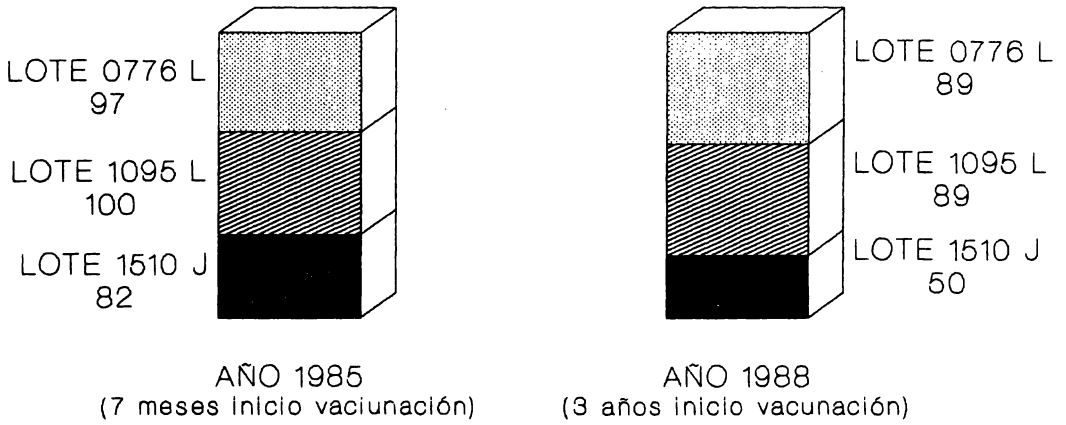



Gráfico 11.

ocasión un 8,1% de ellos, reflejaron síntomas del tipo de cansancio con artralgia (con o sin febrícula), cefaleas, alteraciones gastrointestinales, y reacciones locales.

En la campaña actual (vacuna recombinante), el estudio se ha realizado dirigiendo al vacunado hacia el Servicio de Farmacia que ha efectuado una valoración objetiva de los síntomas relatados. En este caso, las RAM valoradas como positivas han sido del 4,1%, coincidiendo el tipo de síntomas en ambas vacunas (Gráfico 10).

En ningún caso, la sintomatología teóricamente originada por la vacunación ha dado lugar a baja laboral.

## CONCLUSIONES

### SEROLOGIAS

Los estudios serológicos en los distintos grupos confirman que a nivel de los Centros sanitarios analizados, la frecuencia de marcadores de hepatitis B está en relación con el tipo de Hospital y la antigüedad de su personal.

A nivel de población general, la incidencia de marcadores es difícil de valorar, aunque una idea aproximada de la situación nos la dan los resultados de los familiares del grupo control del Banco de sangre, junto con los de las alumnas de ATS y el personal del Ayuntamiento.

Destaca la alta incidencia entre los familiares de portadores crónicos tanto del Banco de sangre como de los del grupo de personal portador del Hospital, lo que habla en favor de la importancia de la transmisión horizontal en medio familiar.

En sentido contrario, llama la atención la baja cifra de marcadores entre el personal de las consultas de Odontología, en contra de lo esperado en este grupo.

SUMARIO

# REACCIONES ADVERSAS VACUNA RECOMBINANTE

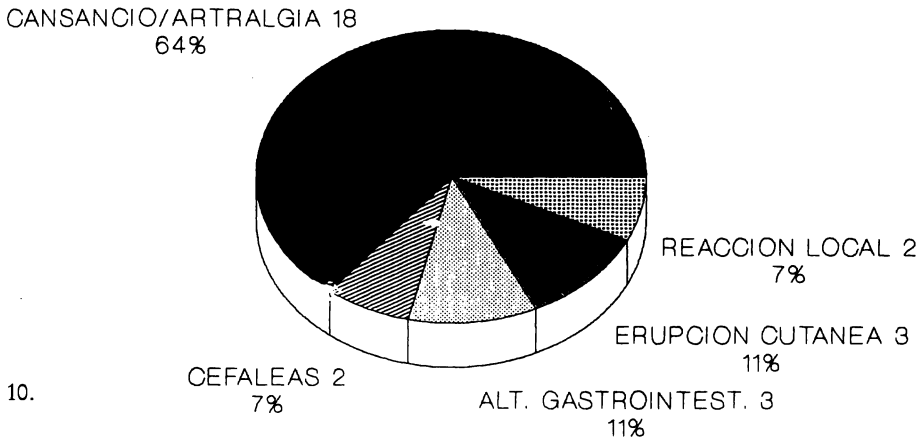



Gráfico 10.

SUMARIO

## VACUNACIONES

Con respecto al programa inicial de 1985, señalar que las personas vacunadas en aquella fase mantienen niveles de antiHBs suficientes en un 72% de los casos y ninguna ha desarrollado ningún otro tipo de marcador positivo en el control realizado a los tres años, ni han padecido hepatitis clínica.

Durante 1987 hubo dos casos de hepatitis clínica entre el personal hospitalario (personas que habían rechazado la vacunación) con bajas de 6 meses de promedio. Uno de los casos hizo seroconversión con desarrollo de antiHBs y el otro mantiene el antiHB core total como marcador positivo sin desarrollo del antiHBs (este caso va asociado con un trastorno anterior inmunitario) (Gráfico 12).

Entre los años 1988 y 1989 no ha habido ningún caso de hepatitis clínica entre el personal, salvo una reagudización en un portador crónico diagnosticado antes de la primera fase de vacunación.

En relación a la segunda fase del programa con empleo de la vacunación recombinante, el grado de aceptación por parte del personal ha sido muy superior a la anterior (del 100% en algunos Servicios) y que podemos atribuir a varios factores como son la mayor confianza por parte del personal y la centralización de información, serologías y vacunaciones por parte de la misma persona y Servicio entre otros.

Los resultados de la vacunación a nivel de inmunización están en la línea de los obtenidos por otros grupos, quedando un pequeño número de «no respondedores» que debían ser redistribuidos en puestos de trabajo de poco peligro de exposición al virus.

Con los pacientes de hemodiálisis, los resultados de la vacunación no garantizan la cobertura del riesgo de este grupo, quedando como única solución unas revacunaciones sucesivas que mantengan un nivel aunque sea mínimo de anticuerpos.

Dado que cada vez se amplía el número de personas vacunadas sería conveniente una unificación de criterios por lo menor a nivel local, con respecto a las equivalencias entre distintos métodos analíticos en la cuantificación del antiHBs.

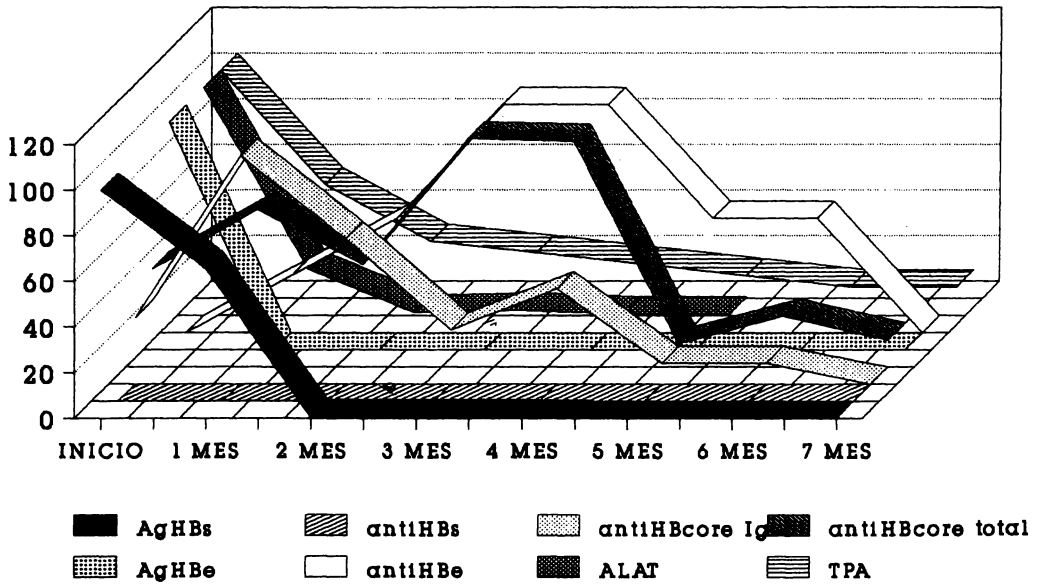



Gráfico 12.

**Servicio Medicina Nuclear**
**Hospital de Navarra**

SUMARIO

## BIBLIOGRAFIA


1. ANDRÉ, F. E. «Clinical results with a hepatitis B vaccine produced by recominant DNA technology». In: Engerix-B, a new hepatitis B vaccine produced in yeast. Asian Pacific Association for the study of the liver. SmithKline Biologicals Satellite Symposium. January 9, 1986. Hong Kong: Science Press 1986: 11-18.

2. Anonymous. «Immunisation against hepatitis B». Lancet 1988; I (8590): 875-876.

3. BEASLEY, R. P. «Hepatitis virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma - epidemiologic considerations». Hepatology 1982, 2: 21s-26s.

4. BEASLEY, R. P., HWANG, L. Y., LIN, C. C. et al. «Hepatocellular carcinoma and HDV: a prospective study of 22.707 men in Taiwan». Lacent 1981; ii: 1129-1133.

5. BERGAMINI, F., ZANETTI, A. «Immunogenicity of yeast derived hepatitis B vaccines in young adults». Postgrad Med J 1987; 63 (Supl. 2): 137-138.

6. BRUGUERA, M., CREMADES, M., MAYOR, A. et al. «Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in haemodialysis patients». Postgrad Med. J 1987; 63 (Supl. 2): 155-158.

7. BUDKOWSKA, A., DUBREUIL, P., OUATTARA, A., PILLOT, J. «El virus de la hepatitis B tipo 2». Lancet (ed. esp.) 1988; 13: 3: 199.

8. CAMARERO, A., MARTÍNEZ, J. L. «Vacuna de recombinación genética en personal hospitalario». Jornadas Hospitalarias sobre actualización en hepatitis y SIDA. Madrid 23-24 Nov 1989.

9. CAMARERO, A., MARTÍNEZ, J. L. «Vacuna de recombinación genética en pacientes hemodializados». Jornadas Hospitalarias sobre actualización en hepatitis y SIDA. Madrid 23-24 Nov 1989.

10. DE JUANES, J. «Nivel de aceptación de la vacuna contra la HB en una población sanitaria». Jornadas Hospitalarias sobre hepatitis B y su prevención 21-22 Nov 1985. Madrid.

11. DE GROOTE, J., FEVERY, J., LEPOUTRE, L. «Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity». Gut 1978; 10: 510-513.

12. ECHEVERRÍA, J. N., LEÓN, P., DOMINGO, C. J., LÓPEZ, J. A. «¿Un virus de la hepatitis B atípico en España?». Lancet (ed. esp.) 1989; 14: 4: 284.

13. FAGAN, E. A., WILLIAMS, R., EDDLESTON, A. «Vacuna de la hepatitis B: respuesta adecuada y momento de administración de dosis de recuerdo adicionales». Lancet (ed. esp.) 1988; 12: 1: 64.

14. García Bengoechea, M. et al. «Infección por el virus de la hepatitis B en los odontólogos de Guipúzcoa». Med. Clin. (Barc.) 1987; 88: 179-181.

15. Genescá, J. et al. «Difusión intrafamiliar del virus de la hepatitis B. Estudio de contactos familiares de portadores crónicos». Med. Clin. (Barc.) 1986; 87: 271-274.

16. Grassley, K. B. et al. «Acceptance of hepatitis B vaccine by hospital personnel». Infect Control 1985; 6: 147-149.

17. Hadler, S. C. «Are booster dosis of hepatitis B vaccine necessary?». Ann Intern Med 1988; 108 (3): 457-459.

18. Hsarford, N., Cabezón, T., Colau, B. et al. «Construction and characterization of a Saccharomyces cerevisiae strain (RIT4376) expressing hepatitis B surface antigen». Postgrad Med J 1987; 63 (Supl. 2): 65-70.

19. Hauser, P., Voet, P., Simoen, E. et al. «Immunological properties of recombinant HBsAg produced in yeast». Postgrad Med. J 1987; 63 (Supl. 2): 83-91.

20. Hilleman, M. R., Wibel, R., Scolnick, E. M. «Recombinant yeast human hepatitis B vaccine». J Hong Kong Med Assoc 1985; 37: 75-85.

21. Hino, O., Kitagawa, T., Koike, K. et al. «Detection of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma in Japan». Hepatology 1984; 4: 90-96.

22. Hollinger, F. B., Adam, E., Heiberg, D. et al. «Response to hepatitis B vaccine in a young adult population». In: Szmuness W., Alter, H. J., Maynard J. E. Eds. Viral hepatitis. Philadelphia: Franklin Institute Press 1982: 451-466.

23. Jilg, W., Schmidt, M., Zoulek, G. et al. «Clinical evaluation of recombinant hepatitis B vaccine». Lancet 1984; ii: 1174-1175.

24. Just, M., Berger, R., Just, V. «Reactogenicity and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine compared with a plasma derived vaccine in young adults». Postgrad Med J 1987; 63 (Supl. 2): 121-123.

25. Klimek, I. I. et al. «A multi-hospital hepatitis Vaccine program: prevalence and acceptance...». Infect Control 1985; 6: 32-34.

26. Laukamm-Josten, U., Von Laer, G., Feldmeier, H., et al. «Active immunization against hepatitis B: immunogenicity of a recombinant DNA vaccine in females, heterosexual and homosexual males». Postgrad Med. J 1987; 63 (Suppl 2): 143-146.

27. Lindsay, K. L., Herbert, D. A., Gitnick, G. L. «Hepatitis B vaccine: Low post-vaccination immunity in hospital personel». Gastroenterology 1985; 88 (5): 1675.

28. Martínez, J. L., Estébanez, C., Martínez, M. E., Garde, A. «Planificación y desarrollo de una campaña de inmunización activa frente a la hepatitis viral tipo B en Centros Sanitarios de Navarra». Inst. Príncipe Viana (Navarra). Suplemento Ciencias Año VI; 6.

29. Martínez, J. L., Iruin, A., Alfaro, J., Napal, V. «Seguimiento de dos programas de vacunación de hepatitis B: seroconversión y reacciones adversas». A.E.F.H. 1989: 163-166.

30. Medarde, A., Del Hierro, J., Aramburu, E., Esquíroz, P., Martínez, J. L. «Estudio retrospectivo de portadores HBsAg en el Banco de sangre de Navarra». Rev. Med. Univ. Navarra 1988; 32 (4): 209-216.

31. Meheus, A., Alisjahbana, A., Vranckx, R. et al. «Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates». Postgrad Med. J. 1987; 63 (Supl. 2): 139-141.

32. Milne, A., Moyes, C. D., Allwood, G. K. et al. «Antibody responses to recombinant, yeast-derived hepatitis B vaccine in tennage New Zealans children». NZ Med J 1988; 101: n.º 840.

33. Moyes, C., Milne, A. «Immunogenicity of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine (ENGERIX-B) in children». NZ Med J 1988; 101: 162-164.

34. Moyes, C. «Hepatitis B vaccines: use in childhood». NZ Med J 1988; 101: 165-166.

35. Napal, V., Martínez, J. L., Iruin, A., Alfaro, J. et al. «Hepatitis B. Vacunación en personal hospitalario». A.E.F.H. 1983; 4: 299-302.

36. Ostrow, D. G., Goldsmith, J., Kalish, S. B. et al. «Nonresponse to hepatitis B vaccine in homosexual men». Sex Transmit Dis 1987; 14 (2): 92-97.

37. Peetermans, J. H. «Specifications and quality control of a yeast-derived hepatitis B vaccine». Postgrad Med. J 1987; 63 (Supl. 2): 97-100.

38. Pêtre, J., Van Wijnendaele, F., De Neys, B. et al. «Development of a hepatitis B vaccine from transformed yeast cells». Postgrad Med. J 1987; 63 (Supl. 2): 73-81.

39. Prinsen, H., Goilav, C., Safary, A. et al. «Immunogenicity and tolerance of a yeast-derived hepatitis B vaccine in homosexual men». Postgrad Med. J 1987; 63 (Supl. 2): 147-150.

40. Quiroga, J. A., Carreño, V. «Interferon y vacuna de la hepatitis B en pacientes hemodializados». Lancet (ed. esp.) 1989; 15 (4): 274.

41. Sánchez-Quijano, A. et al. «Prevalencia de los marcadores séricos del virus B de la hepatitis en el personal sanitario y no sanitario de un hospital general». Med. Clin. (Barc.) 1984; 83: 1-3.

Sumario

42. SÁNCHEZ TAPIAS, J. M. «Hepatitis B». Jano 1987; 8: 28-29.

43. SHAX, F. E. HADLER, S. C. «Non response to hepatitis B vaccine». JAMA 1985; 253 (3): 414.

44. SHERLOCK, S. «Diseases of the liver and biliary system». 6th Ed. Oxford: Blackwell Sci Publ. 244-264.

45. VÉLEZ, M., MEDARDE, A., DEL HIERRO, J., ESQUÍROZ, P., MARTÍNEZ, J. L. et al. «Infección por VHB y vacunación en familiares de donantes de sangre en Navarra». Enf. Infec. y Microbiol. Clin. 1988; 6 (1): 9-14 In.

46. WISMANS, P., VAN HATTUM, J., STELLING, T. et al. «Effect of suplementary vaccination in healthy non-responders to hepatitis B vaccination». Hepato-Gastroenterol 1988; 35 (2): 78-79.

SUMARIO