



**ISSN: 1561-3194**

*Rev. Ciencias Médicas. abril 2005; 9(2):*

**ARTÍCULO ORIGINAL**

## **Evaluación inmunológica. Hepatitis viral tipo B. Pre y post refuerzo en trabajadores de la salud. Policlínico 5 de septiembre. Año 2003 - 2004**

### **Immunological assessment. Viral type-B hepatitis: pre and post-reinforcement to the health workers. "5 de septiembre" Outpatient Clinic-2003-2004**

**Emilia Rosa Rieumont<sup>1</sup>, María Gloria Lugo Rosa<sup>2</sup>, Antonio M. González Griego<sup>3</sup>, Tomasa G. Martínez Martínez<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> MSc. Lic. en Enfermería. MSc. En Atención Primaria de Salud. Profesora Auxiliar de la Facultad de Ciencias Médicas "Ernesto Che Guevara de la Serna" .Pinar del Río.

<sup>2</sup> MSc. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. MSc. en Higiene y Epidemiología. Residente de Primer año de Higiene y Epidemiología.

<sup>3</sup> Especialista de Segundo Grado en Inmunología. MSc. de Inmunología. Profesor Titular. Director del Laboratorio de Inmunología del Instituto Superior de CBPC "Victoria de Girón".

<sup>4</sup> Lic. en Enfermería. Profesora Instructora de la Facultad de Ciencias Médicas "Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río. Directora de la Filial Docente "Lidia Doce".

---

## RESUMEN

Tomando en consideración la importancia del problema de salud ocasionado por el Virus de la Hepatitis Tipo B (V.H.B), así como lo orientado por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) en el Programa contra la Hepatitis Viral Tipo B, hemos estudiado el cumplimiento del esquema de vacunación, en trabajadores de la Salud (T.S), la respuesta inmune en ellos y la forma de intervenir para incrementar dicha respuesta en los que hayan tenido irregularidades y lo necesiten. En estos casos se realizó la aplicación de una dosis de 20 microgramos de la Vacuna Heberbiovac HB midiendo la cantidad de anticuerpos (Ac) antes y 1 mes después del refuerzo. El número de trabajadores pesquisados fue de 41 detectándose irregularidades (2 dosis) en el 31%. Se demostró menor seroprotección e hiperrespuesta cuando solo se administraron 2 dosis. En estos trabajadores donde se utilizó el refuerzo se incrementó la respuesta inmune. Los no seroprotegidos en el pesquiasaje inicial no alcanzaron valores de hiper respuesta coincidiendo con edad > 44 años. Se recomienda incrementar la cultura de buenas prácticas en nuestro sector desde el punto de vista Biológico y Educativo.

**Palabras clave:** PROBLEMAS DE SALUD, RESPUESTA INMUNE, TRABAJADORES DE LA SALUD.

---

## ABSTRACT

Considering the importance of the health problem by viral type B hepatitis (V.H.B.) as well as the guideline of Public Health Ministry (MINSAP) in the program anti type B viral hepatitis it was studied the fulfilment of vaccination scheme in health workers, the immune response in those patients with abnormalities and those that needed it. In such cases a dose of 20 microgramus of Heberbiovac Vaccine HB was applied measuring the antibodies (Ac) before and one month after the reinforcing doses, the immunological response was increased. No-serum protected patients in the initial study did not reach hyperresponse values coinciding with age over 44. it is recommended to increase the good practices in our sectors from the biological and educational points of view.

**Key words:** HEALTH PROBLEMS, IMMUNE RESPONSE, HEALTH WORKERS.

---

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias del hígado tienen gran importancia dentro del estudio de las Hepatopatías y entre las variadas etiologías se destacan las virales.<sup>1</sup>

La Hepatitis vírica es una enfermedad conocida desde tiempos muy remotos <sup>2</sup> y la medicina moderna no tuvo clara conciencia de la existencia de un tipo de hepatitis hasta mediados del presente siglo, donde una serie de estudios clásicos no solamente confirmaron los hallazgos iniciales en relación a la hepatitis A y B, sino que establecieron diferencias epidemiológicas básicas que actualmente se reconocen para dichas enfermedades.<sup>3</sup>

La identificación y caracterización del actualmente llamado virus de la Hepatitis B (VHB), no pudo iniciarse y desarrollarse hasta el descubrimiento por Blumberg en 1956 del antígeno de Australia (Au), el que, haciendo estudios sobre las variaciones de determinadas lipoproteínas, identificó una precipitina por doble difusión en gel de Agar, en el suero de pacientes hemofílicos multitransfundidos al enfrentarlos al de un aborigen australiano, significando que en el suero de estos pacientes existían anticuerpos contra un antígeno presente en la sangre del aborigen.<sup>4,5</sup> Inicialmente no se identificó como un antígeno viral, pero estudios subsecuentes de Prince en EUA Okochi en Japón, llevaron a establecer la clara relación hoy demostrada entre el Au y la Hepatitis sérica.<sup>6,7</sup>

El Au fue designado antígeno superficial de la Hepatitis B (HBsAg) al comprobarse años más tarde que era uno de los antígenos de la envoltura viral. Finalmente, en 1986, se sentaron las bases para el entendimiento de la estructura viral y el desarrollo de la serología específica de tan frecuente uso hoy en día.

El VHB pertenece a un grupo de DNA virus de la familia Hepadnaviridae, género Orthohepadnavirus. Es pequeño, esférico, de aproximadamente 42 nm llamada también en su forma completa, partícula de Dane,<sup>8,9</sup> constituido por una doble pared; la interna, conocida como nucleocápside, que contiene el genoma viral asociado a DNA polimerasa (transcriptasa inversa) y la externa o envoltura, compuesta por una bicapa lipídica, hidratos de carbono y proteínas, de las que se describen tres, denominadas pequeña, mediana y grande.<sup>10,11</sup>

Estas estructuras son sintetizadas como polipéptidos transmembranas, dando lugar al Antígeno de Superficie de la Hepatitis B (HBsAg) en sus dos formas, la esférica y la filamentosa.<sup>12</sup> Este componente antigénico es el más útil para el pesquisaje y seguimiento de la enfermedad, pudiéndose verificar altos títulos en infecciones crónicas.<sup>13</sup>

La infección por el VHB se manifiesta desde un estado de portador asintomático hasta la Hepatitis Aguda autolimitada, la forma Fulminante y la enfermedad crónica del Hígado.<sup>14</sup>

El carácter crónico de la enfermedad puede producir a largo plazo secuelas tales como Cirrosis Hepática y Carcinoma Hepatocelular Primario.<sup>15</sup> Determinadas características lo asemejan a los Retrovirus Cancerígenos.<sup>16</sup>

También puede asociarse a coinfecciones o superinfecciones con el agente Delta y a trastornos no hepáticos producidos por inmunocomplejos, incluyendo la poliarteritis nudosa, glomerulonefritis membranosa, crioglobulinemia esencial mixta y una verdadera acrodermatitis en la niñez.<sup>17</sup>

Se conoce que el VHB por su mismo no es citopatogénico. Los síntomas y signos de la enfermedad son consecuencia de la inmunorreacción del huésped; por tanto, mientras más intensa sea la respuesta inmune, mayor será la inflamación hepática y las manifestaciones clínicas de la enfermedad, con la elevación de un grupo de enzimas llamadas de histolisis, entre las que se encuentran la Aspartato Amino Transferasa (ASAT) y Alanin Amino Transferasa (ALAT), cuyo estudio es de grantolisis, entre las que se encuentran la Aspartato Amino Transferasa (ASAT) y Alanin Amino Transferasa (ALAT), cuyo estudio es de gran utilidad para evaluar la lesión hepática.<sup>18</sup>

En el estadio agudo, se elevan durante el período de incubación y están aumentadas de forma constante una vez que aparecen los síntomas, y el HBsAg se puede detectar en suero algunas semanas antes de este aumento.

La presencia de la actividad de las Amino Transferasas durante más de seis meses, generalmente indica una evolución hacia la cronicidad, donde están en general ligeramente elevadas y eventualmente se encuentran en un rango normal.

La literatura científica no registra la relación del comportamiento de los niveles enzimáticos con respecto a la antigenemia medida en concentración del HBsAg en los pacientes portadores crónicos.

Sin embargo, se ha demostrado en los estudios realizados por G. Judmainer, que en los portadores asintomáticos sin lesión hepática (niveles enzimáticos normales) existe una mayor frecuencia en suero de partículas virales redundantes o libres de material genético, ya sea en su forma esférica o filamentosa, con respecto a la partícula en su forma completa.<sup>19</sup>

Estudios recientes realizados en el Departamento de Inmunología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana demostraron que cifras superiores a 10 ug/ml, correspondieron a las 7000x10 eq/ml de material genético viral (DNA). En términos moleculares, cada microgramo de HBsAg corresponde a 2.2x10 moléculas (PM 27x10 N Avogadro) y cada partícula está constituida aproximadamente por 100 moléculas de HBsAg. Si una de cada mil constituye un virón completo, 2.2 x 10 sería el número de partículas infectantes, por cada microgramo de HBsAg detectado.<sup>20</sup>

La Hepatitis B constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo, reportándose que mil millones de personas, o sea la quinta parte de la población mundial tiene evidencias serológicas de la infección,<sup>19</sup> y se estima que 350 millones mantienen el estado de portador de virus, los cuales se consideran los reservorios de la infección, que se distribuyen en diferentes áreas geográficas con prevalencias variables.<sup>21,22</sup> La importancia de la enfermedad se magnifica si tenemos en cuenta que por año, se infectan más de 50 millones de personas, se producen como mínimo 250 mil casos nuevos de cáncer de hígado atribuirle al VHB y ocurren más de un millón de defunciones como consecuencia de las secuelas de infección viral.<sup>23</sup>

Al igual que la prevalencia, los patrones de transmisión predominantes difieren en las distintas regiones geográficas. En países con alta y media endemicidad, la infección ocurre en etapas tempranas de la vida, siendo la forma de transmisión más común la de madres infectadas a sus hijos, tanto durante la gestación como en el momento del parto (transmisión vertical), o mediante el contacto de padres portadores con sus hijos, o entre niños, la cual se ve incrementada entre hermanos (transmisión horizontal). Por el contrario, en los países con baja endemicidad, la mayoría de las infecciones aparecen en etapas posteriores de la vida, fundamentalmente en la adolescencia y la edad adulta, prevaleciendo los patrones de transmisión sexual y abuso de drogas intravenosas (vía parenteral).<sup>24</sup>

El VHB se transmite primariamente mediante la exposición percutánea y de mucosas a líquidos biológicos infectantes. Se destacan como principales vías de transmisión el contacto con sangre contaminadas a través de transfusiones, punciones, agujas mal esterilizadas y procedimientos que impliquen cirugías o escarificación de piel y mucosas, utilizando instrumentos médico-quirúrgicos no estériles, por contacto sexual y secreciones como lágrimas y saliva.<sup>25,26</sup> Otras vías no siempre tenidas en cuenta son las lesiones de piel y mucosas. Con respecto a esto último se ha encontrado HBsAg en lesiones impetigosas y por escabiosis, así como en los fluidos gingivales de los portadores crónicos, por lo cual también éstas deben ser consideradas como fuente de diseminación a través de vías inaparentes de infección.<sup>24, 26, 27</sup>

Un hecho importante que modifica los criterios epidemiológicos actuales de la enfermedad, es que un 30-40% de los pacientes en E.U.A, no tienen asociación entre la infección y un factor de riesgo detectable,<sup>28</sup> y que entre los adolescentes infectados, el 60% no pudo identificar la fuente de la infección, aún cuando la actividad heterosexual se considere la causa más común.<sup>29</sup>

El riesgo a desarrollar una infección crónica está en relación inversa con la edad,<sup>30</sup> siendo de un 90% entre los que se infectan al nacer, entre un 25-50% en los que se infectan entre los 1-5 años de edad, y en los adultos, en un 5 a un 120% la infección se hace persistente.<sup>31</sup>

Dentro de los distintos factores de riesgo certeramente se ha tenido en cuenta los trabajadores de la salud (T.S) por el alto grado exposición a este virus.<sup>32</sup> Debido a esto es importante que los mismos tengan niveles de anticuerpos elevados (> 100 UI/L).

Tomando en consideración la importancia que nuestro sector le concede desde el punto de vista biológico y educativo en la aplicación correcta de lo encomendado por nuestro Ministerio es que nos hemos dado a la tarea de Contribuir al incremento de la inmunidad contra el Virus de la Hepatitis Viral Tipo B en trabajadores de la Salud del Policlínico "5 de Septiembre," Conocer el grado de cumplimiento del esquema de Vacunación, Investigar la respuesta inmune en los pesquisados, Incrementar la respuesta inmune en aquellos que lo necesiten y hayan tenido irregularidades en el esquema de vacunación; así como estudiar la influencia de desviaciones de las buenas prácticas de aplicación del esquema vacunal en T.S. interviniendo para modificar prospectiva mente los niveles de inmunidad en ellos.

## **MÉTODO**

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo de corte transversal e intervencional.

Se efectuó la entrevista con 41 trabajadores de la Salud del Policlínico Comunitario "5 de Septiembre" de un total de 127, donde se tomaron los siguientes datos: edad, área de trabajo y esquema de vacunación de la Hepatitis B en cuanto a números de dosis. Previo consentimiento escrito, los trabajadores objeto de estudio, fueron incluidos en el mismo. Posteriormente se extrajo sangre de la vena ante-cubital para estudiar la respuesta inmune, aplicándose, una dosis de refuerzo de 20 microgramos de la vacuna Heberbiovac HB, Lote 59117, en los que tuviesen irregularidad en el esquema de vacunación (sólo dos dosis) y valores d3e anticuerpos < 100 UI/L. Se administró una tercera dosis (refuerzo) por vía intramuscular en el deltoide realizándose una extracción de sangre 30 días después de administrada la misma.

En ambas muestras sexológicas (La tomada antes de la dosis de refuerzo y pasado 1 mes de la misma), se realizó la determinación cuantitativa de anticuerpos contra el Antígeno de Superficie del V.H.B. mediante método Inmunoenzimático desarrollado en el Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana.<sup>33</sup> Considerándose seroprotegidas aquellas personas cuyos sueros tuviesen > 10 UI/L e hiperrespondedores cuando estos valores fuesen > 100 UI/L e hiperrespondedores cuando estos valores fuesen > 100 UI/L.

A todos los participantes que necesitaron refuerzo se les entregó la Tarjeta con los datos individuales y valores antes y después del refuerzo. ([Anexo 1.](#)).  
Análisis de los Datos

Los valores de seroprotección e hiperrespuesta entre los que hayan cumplido el esquema de vacunación y los que no; serán comparado mediante prueba de X<sup>2</sup> 1 considerándose significativo aquellas diferencias para iguales grados de libertad (3,84) para (P=0,05).<sup>34</sup>

Para valores individuales se empleó el estadiografo-studen para N-1 grados de libertad. Considerándose significativos si los valores obtenidos superaban los de la tabla para (P<0,05).<sup>34</sup>

## RESULTADOS

El número de trabajadores de la Salud pesquisados fue de 41. de ellos 25 tenían el esquema completo de 3 dosis y 16 sólo le habían administrado 2 dosis (39%).

**Tabla 1.** Pesquisaje de Trabajadores de la Salud. Policlínico "5 de Septiembre". Año 2003 - 2004.

<b>N =</b> <b>41</b>	<b>Seroprotegidos</b>	<b>38/41</b>	<b>93%</b>
	<b>Hiperrespondedores</b>	<b>26/41</b>	<b>63%</b>
(61%) 25	3 dosis	Seroprotegidos	24 (100 %)
		Hiperrespondedores	20 (80 %)
(39%) 16	2 dosis	Seroprotegidos	13 (81 %)
		Hiperrespondedores	6 (37.5 %)

**Fuente:** Encuesta.

En la determinación de anticuerpos en los trabajadores se detectó seroprotección en el 93% (38/41) e Hiperrespuesta en el 63% (26/41). Todos los que habían cumplido el esquema de vacunación (3 dosis) estaban seroprotegidos 100% (25/25). De ellos 80% (20/25) eran hiperrespondedores. La seroprotección en los que solo se habían administrado 2 dosis fue de 81% (13/16) e hiperrespondedores el 37,5% (6/16), por lo que 10 de estos 26 tenían valores de anticuerpos por debajo de 100 UI/L, es decir, no habían alcanzado los valores deseados. El 70% de estos 10, (7/10) estaban seroprotegidos. Tabla 1, (Anexo 2.)

Los valores obtenidos en seroprotección e Hiperrespuesta en los que no cumplieron el esquema de inmunización fueron significativamente menores  $\chi^2=5$  y  $\chi^2=7,6$  respectivamente. (Anexo 3).

Después de la intervención con la dosis de refuerzo, el cambio observado fue el siguiente:

Del total de 10, a quienes se les explicó el refuerzo, 7, (70%), que ya estaban seroprotegidos; se convirtieron en hiperrespondedores, es decir, que todos los seroprotegidos antes del refuerzo, pasaron a categoría de hiperrespondedores después del mismo y los que no estaban seroprotegidos antes del refuerzo, no alcanzaron la categoría de Hiperrespuesta, pero sí pasaron a seroprotegidos. (Anexo 2).

Los valores individuales de t Pareado antes y después del refuerzo fueron significativamente superior al valor señalado en la Tabla para 9 grados de libertad (2,262) por lo que ( $P < 0,05$ ) tabla 2.

**Tabla 2.** Protección e Hiperrespuesta en Personas con niveles de Ac.  $< 100$  UI/L antes y después del refuerzo. Policlínico "5 de Septiembre". Año 2003 - 2004.

	Antes	Después
Seroprotección	7/10 (70%)	10/10 (100%)
Hiperrespuesta	0/10 (0%)	7/10 (70%)
t=2.55 p < 0.05		
t tabla = 2.262		

**Fuente:** Encuesta.

## DISCUSIÓN

Como se señaló en los resultados el 39% de los trabajadores de la salud no habían culminado el esquema de vacunación. Aún así los resultados globales en cuanto a seroprotección e Hiperrespuesta no deben considerarse malos. Cuando se estratifican los valores en cumplimiento cabal del esquema comparado con los que solo se administraron 2 dosis si se evidencian para ambas variables diferencias significativas. ¿ A qué se debe tan alto porcentaje de incumplimiento en el esquema de vacunación?.

Una variable que a nuestro juicio debe ser analizada es el esquema de vacunación propuesto de 0-1 y 6 meses; pues el mismo si bien produce valores post-esquema de anticuerpos mayores al 0-1 y 2 meses; tiene el inconveniente de menor cobertura y además está por encima del período de incubación promedio de la enfermedad. Es por ello que teniendo en cuenta la gran inmunogenicidad de nuestra vacuna los productores recomiendan este esquema corto en su nuevo catálogo<sup>35</sup> para grupos como el estudiado de alto grado de exposición por lo que sugerimos analizar esta situación. Ahora bien independientemente del esquema de vacunación ejecutado hay un elemento educativo-instructivo donde precisamente los trabajadores de la salud debemos ser ejemplos y por tanto, en primer término cumplir nosotros con lo que se establece normativamente para posteriormente poder influir positivamente en la población susceptible que nos corresponde vacunar en las diferentes áreas de Salud por lo que sugerimos incrementar la difusión entre los trabajadores por el equipo primario horizontal de trabajo. Esto propiciaría incrementar nuestra cultura en este sentido lo cual constituye un objetivo fundamental del Ministerio de Salud Pública a través de la prevención como acción priorizada en la Atención Primaria de Salud, donde nuestro país ha logrado niveles de protección que lo ubican indiscutiblemente en el primer lugar a nivel mundial.

En aquellos trabajadores que si habían cumplido el esquema de inmunización se observaron niveles de seroprotección e Hiperrespuesta de 100% y 80% respectivamente, valores estos que coinciden con el meta análisis de resultados obtenidos con nuestra vacuna en 30 trabajos realizados en países de los 4 Continentes Mayores (36, 37, 38, 39, 40 y 41) por lo que el comportamiento del personal vacunado y el lote de vacuna empleado no difiere de lo esperado.

El análisis de los que solo se le administró 2 dosis la seroprotección e Hiperrespuesta es de 81% y 37,5% respectivamente por lo que no difiere tampoco de lo esperado donde se investigó la seroprotección e Hiperrespuesta con sólo 2 dosis los valores esperados fueron de 78% y 34% respectivamente por lo que de nuevo no existen criterios para plantear modificaciones en la población vacunada y tampoco, en el lote de la vacuna empleado lo cual es un elemento que avala la calidad y las buenas prácticas de la producción de la vacuna cubana, producida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).

Todos los trabajadores de la Salud incrementaron los valores de anticuerpos después del refuerzo, sin embargo las edades de los 3 que no alcanzaron cifras de (100 UI/L), eran 44, 45 y 48 años. (Anexo 2).

Por lo que si bien la variable edad sola no determina la calidad de respuesta en estas condiciones, si es un factor de consideración en cuanto a menor incremento cuando no existe seroprotección.

Otro resultado obtenido en este grupo con solo 2 dosis de vacuna fue que todos los hiperrespondedores en el pesquisaje inicial fueron < 40 años lo cual refuerza el planteamiento anterior de la edad como variable independiente a tener en cuenta. (Anexo 2).

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Brandley D.W. The diversity of human Hepatitis viruses. Seminars in virology 1993; 4: 269-270.
2. Mas A. Historia de las Enfermedades Infecciosas (Compendio Bibliográfico) 1989; 14: 222.225.
3. Costa J. Los virus de la Hepatitis. Med. Int. 1988; 14:188-189.
4. Tiollais H. El virus de la Hepatitis B. La Recherche . 1986 ;6 : 23-25.
5. Blumberg B.S, etal. A new antigen in leukemia sera. JAMA 1965; 191:541-546.
6. Goodman J:W. Antigenic determinants and antibody combining sites. The Antigens 1975; 3:127.
7. Okochi K. Observation on Australia Antigen in Japanese. Vox sang 1968; 15: 374-385.
8. Blum H.E, Gerok, W. The Molecular Biology of the Hepatitis B. Virus. 1985.
9. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-Like particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis-Lancet 1970;2:695.
10. Gamen D, Varmus, H.E. The Biology of the Hepatitis B. Virus Ann Rev. Bioche 1987; 56:651-694.
11. Gerlich W. Hepatitis B surface proteins. J. Hepatol. 1991; 13 (14): 90-92.

12. Prange R, clemen, A, Steek, R.E. Myrustylation is involved in intracellular retention of Hepatitis B Virus envelope proteins. *J. Virol* 1991; 65:3919-3923.
13. Strober W, James SP. Inmunopatogenesis de las enfermedades gastrointestinales y hepatobiliares. Compendio de las enfermedades alérgicas e inmunológicas. *JAMA* 1991; 513:188-191.
14. Yoffe B. Norman CA. Hepatitis B virus: New and Evolving issues. *Dig Dis Sci* 1992;37: 1-9.
15. Wands J R, Vlum, H.E. Primary Hepatocellular Carcinoma. *Engl. J. Med* 1991; 325:729-731.
16. Beasley R P, Lin C. Hwang L y Y. Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus. *Lancet* 1981 1: 1129-1133.
17. Gurevich R N. Infection Central: Hepatitis. Part. II Viral Hepatitis B, C and D. *Heart and Lung* 1993; 22 (5) : 450-456.
18. Mas A. El paciente con Hepatitis Aguda. *Med Int* 1989; 14:222-225.
19. Judmainer G. Epidemiologie, Klinik und Prognose der Virus hepatitis B. *Acta Médica Austriaca* 1995; 37:21-35.
20. Ganey D, Varnus H B. The molecular Biology of hte Hepatitis B virus. *Ann Rev. Biochem* 1987; 56: 651.
21. Epidemiología de la Hepatitis B en las Américas. *Publicación Científica, OPS* 1996;73-85.
22. *Boletín Epidemiológico. Hepatitis B y Delta.* 1995; 5 (3).
23. Gendon Y. Who strategy for the global elimination of the new cases of Hepatitis B vaccine 1990; 8 (supl) 129.
24. WHO. Toward the elimination of Hepatitis B in developing world. *Global perspective on Hepatitis* 1994; 5:1.
25. Ouzan O, Baudoin Ch, Barillon D, et al. Detection of HbsAg antigen, DNAP olicerase activity and hepatitis B virus DNA in tears related to hepatitis B transmission. In "Progress of Hepatitis B inmunization" *Colloques INSERM, Ed. Coursaget P, Tong M J P* 1990; 194.
26. Di Nardo V, Petrosillo N, Ippolito G, et al. Prevalence and incidence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus and Human Inmudeficiency Virus among personnel and patients of a psychiatric hospital. *Eur J. Epidemiol* 1995; 11:239.
27. McMahan B J, Wainwright R B. HBV infection and secuens in Alaska native. In "Prograss of Hepatitis Inmunization" *Ed. Coursaguet P* 1990; 491.
28. Kane M A Control of Hepatitis B in the Uniteds States. Strategies fore areas lower endemicity. In "Prograss of Hepatitis Inmunization". *Ed Coursaguet P, Tong M J* 1990; 401.

29. Atler M J Mast E E. The epidemiology of viral hepatitis in the EUA. *Gastr clin in Nort Amer* 1994; 23: 437.
30. McMahon B, Alward W, Hall D, et al. Acute hepatitis B virus infection relation to age to the clinical expression of disease and subsequent to the development of carrier state. *U. Infect. Dis* 1985; 151: 599.
31. Margolis H, Alter M, Hadler S. Hepatitis B: Evolving epidemiology and implication for control. *Semir Liver Dis* 1991; 11:84.
32. Zumaeta E. V., Gonzalez Griego A. , Ramirez A. V. , Figueroa B. R. Inmunogenicidad de la vacuna recombinante Cubana contra la Hepatitis B en trabajadores de la Salud del Instituto Peruano de Seguridad Social. *Rev.Medica del IPSS*. 1994,3,1: 31-35.
33. Alerm A. Vega I. Gonzalez Griego A,Ramirez V. et. Al Normalización y Validación de un método amino enzimático para la cuantificación de la Anti-HBs entregado para publicación *Bioteología aplicada*, 1995.
34. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Centro de Cibernética Aplicada a la Medicina Bio-estadística y Computación. Col de Autores. Ministerio de Salud Pública. SNLC: CU. OI 415 1=,7, 1997.
35. Heber Biotec, Heberbiovac HB. Vacuna Recombinante contra la Hepatitis B, D y Hepatocarcinoma.1998.
36. González Griego A.; Evaluación y Control de un brote epidémico de hepatitis viral en una población escolar guineana en la Isla de la Juventud, Cuba. Eficacia de la Vacuna Cubana anti-hepatitis B. En *Profilaxis y Control de la Hepatitis B en niños y jóvenes*. Material Básico. Vice Direcc. Doc. E Inv. Hospital " Juan M. Márquez". La Habana; 1997, P. 7-7.
37. Juliao O. González Griego A. Ramírez Albajes V. , Estudio de inmunogenicidad para dos vacunas Recombinantes contra la HB comparado dos esquemas Biomédica (Colombia) 1991; 11: 71-73.
38. González Griego A. Ramírez Albajés V. Julio O. Lecuna V. Torres J. Carrelbo F. Fernández J. Dinámica de la respuesta inmune con la Vacuna Recombinante Anti-HB Cubana en países de Latinoamérica *Rev. De Gastroenterología de México* 1994, 59:116.
39. Jaime RT de Marquez ML, Gonzalez Griego A., Ramirez Albajés V. Eficacia Comparativa en las Vías intradérmicas e intramuscular de la Inmunización Activa contra la Hepatitis B con una nueva vacuna recombinante. *Resultados preliminares Gen.*, 1993; 47:145.
40. Ramírez Albajés V. González Griego A. Seguridad e inmunogenicidad de la Vacuna Cubana Recombinante Anti Hepatitis B Heberbiovac HB en poblaciones de América, Europa, Asia y Africa. Heberbiovac HB. *Caracterización general*. 1995:1:43-49.
41. Hoyos B.A. Ramirez Albajés V. González Griego A. Trujillo C. Julio O. Prieto R, Montserrat Ñ. Hepatitis B. inmunogenicidad de la Vacuna Recombinante Cubana Anti HBV en trabajadores de la salud vacunados sin seroprotección *Biomédica* 1991, 11:61-64

## ANEXOS

### Anexo 1.

Vacuna contra Hepatitis B		
Vía (IM):		
Vía Refuerzo		(ID):
Nombre: _____		
Fecha: _____		
1ª Dosis		
2ª Dosis		
3ª Dosis		
Después Anticuerpos contra HbsAg:	Antes	Índice UI/L
Inmunología Cibiomed Habana Cuba		

Inmunología Cibiomed  
Habana Cuba

**Anexo 2.** Datos primarios de las personas estudiadas. Trabajadores del Policlínico “5 de Septiembre” con sólo 2 dosis de Vacuna Anti - Hepatitis B

No.	Nombre	Edad	(Ac) UI/L	(Ac) UI/L 1 N.C
1	N.C	44	< 10	30*
2	T.D	45	< 10	25
3	V.C.S	48	< 10	20
4	M.A.T	27	14	187
5	A.H.P	43	11	110
6	A.Ch.F	35	12	127
7	G.P.B	24	25	103
8	T.G.J	44	18	227
9	T.O.L	44	22	164
10	A.M.A	38	68	190
11	R.M.T	34	275	No necesario
12	D.G.M	27	575	No necesario
13	J.S.M	29	120	No necesario
14	L.I.R	31	184	No necesario
15	A.S.R	27	145	No necesario
16	M.Ch.R	38	243	No necesario

**Anexo 3.**

Valores en Seroprotección e Hiperrespuesta. Análisis Estadístico

SEROPROTECCIÓN

3 Dosis	A Si 25	b No 0	a + b 25
2 Dosis	c 13	d 3	c + d 16
Total	a + c 38	b + d 3	41

$$\chi^2 = 41 \times \frac{5625}{45600} = 5,057$$

#### HIPERRESPUESTA

	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Total</b>
3 Dosis 5	20	5	25
2 Dosis	6	10	16
Total	26	15	41

$$\chi^2 = 41 \times \frac{28900}{156000} = 7,6$$

$$\chi^2 = \text{Tabla} = 3,8$$

Recibido: 16 de febrero de 2005  
Aprobado: 24 de marzo de 2005

MSc. Emilia Rosa Rieumont. Lic. en Enfermería. MSc. En Atención Primaria de Salud. Profesora Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río. Calle 72. No. 5504. e/ 55 y 57. Consolación del Sur. Pinar del Río. Telef: 82148.