



DOI: <http://dx.doi.org/10.29033/enfi.v4i3.587>

**Artículo revisión**

**Seroconversión de la vacuna anti- hepatitis B en el personal de salud**

Seroconversion of anti-hepatitis B vaccine in health personnel

Miriam Ivonne Fernández Nieto<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Técnica de Ambato - Carrera de Enfermería – Ambato - Ecuador

Fernández MI, Seroconversión de la vacuna anti- hepatitis B en el personal de salud. *Enferm Inv.* 2019; 4(3)39-43

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2019 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada.

**Historia:**

Recibido: 15 mayo 2019

Revisado: 14 junio 2019

Aceptado: 30 junio 2019

**Palabras Claves:** Hepatitis B, vacunación, población de riesgo, no respondedores.

**Keywords:** Hepatitis B, vaccination, population at risk, non-responders.

**Resumen**

La Hepatitis B (HB) es un problema de salud pública, con alta morbilidad asociada a daño hepático y cáncer. La HB constituye un importante riesgo ocupacional para los trabajadores de la salud, cuya prevalencia puede ser hasta cuatro veces mayor que en la población general. La vacuna contra la hepatitis B se debe administrar a todos los trabajadores de la salud, con posterior realización de las pruebas serológicas para establecer los niveles de anticuerpos o seroconversión a la vacunación, dentro de los 30 a 60 días posteriores de la última dosis de la vacuna, considerándose protegidos con anticuerpos de superficie de la hepatitis B (anti-HBs)  $\geq 10$  mIU/ml, si los niveles de anti-HBs son menores se deben realizar revacunación, para asegurar que el personal de salud está protegido con una seroconversión adecuada y analizar los factores que influyen en la producción baja de los niveles de anticuerpos; como la predisposición genética, enfermedades crónicas y medicamentos inmunomoduladores.

**Abstract**

Hepatitis B (HB) is a public health problem, with high morbidity associated with liver damage and cancer. The HB constitutes an important occupational risk for health workers, where the prevalence can be up to four times higher than in the general population. The hepatitis B vaccine should be administered to all health workers, with subsequent serological tests to establish antibody levels or seroconversion to vaccination, within 30 to 60 days after the last dose of the vaccine. vaccine, considered protected with surface antibodies of hepatitis B (anti-HBs)  $\geq 10$  mIU/ml, if levels of anti-HBs are lower should be revaccinated, to ensure that health personnel are protected with adequate seroconversion and analyze the factors that influence the production of antibody levels such as genetic predisposition, chronic diseases and immunomodulatory drugs.

**Autor de correspondencia:** Miriam Ivonne Fernández Nieto. Universidad Técnica de Ambato. Teléfono: +593 984081542, Ecuador. Email: miriamifernandez@uta.edu.ec

## Introducción

La hepatitis B (HB) es una enfermedad infecciosa de transmisión sexual y sanguínea, causada por el virus de la hepatitis B (VHB), constituye un problema de salud pública, en el 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció que aproximadamente 257 millones de personas vivían con una infección persistente por VHB, entre las cuales 887.000 personas murieron cada año por complicaciones como la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular (1,2). La prevalencia más alta del VHB se encuentra en el África subsahariana y Asia oriental, donde entre el 5-10% de la población adulta padece infección crónica (3). En Latinoamérica, la zona de mayor prevalencia es la cuenca del Amazonas (norte de Brasil y zonas de Colombia, Bolivia, Perú y Venezuela) (4), Ecuador por su parte registró 1010 casos de HB confirmados durante el año 2015 y 853 durante el 2016 (5).

El virus de la hepatitis B se transmite a través de la exposición percutánea o mucosa e incluso de la piel intacta, de la sangre o fluidos corporales como líquido cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico, la sangre de personas con infección por VHB contiene los títulos más altos de VHB de todos los fluidos corporales y es el vehículo de transmisión más importante en el entorno en el personal de la salud (6,7).

La HB constituye un importante riesgo ocupacional para los trabajadores de la salud, el virus permanece infectante por largos periodos durante al menos siete días en superficies y es transmisible aún en ausencia de sangre visible, el riesgo de adquirir la infección por VHB tras exposición simple de sangre infectada por VHB se encuentra en el rango del 6 al 30 %, por lo tanto, los trabajadores sanitarios presentan un riesgo elevado de infección por el VHB debido a la exposición repetida, con una incidencia hasta cuatro veces mayor que la población general (7), la infección de hepatitis b en el personal de salud es considerada un accidente con riesgo biológico de origen laboral, como consecuencia la transmisión de enfermedad al trabajador, que precisa un seguimiento serológico y profilaxis post exposición, representando un mayor riesgo de contagio percutáneo que la infección de la hepatitis C y la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (8,9).

La vacuna contra la hepatitis B se debe administrar a todos los trabajadores de la salud con probabilidad de exposición a la sangre o fluidos corporales, con posterior realización de las pruebas serológicas para establecer los niveles de anticuerpos o seroconversión a la vacunación, dentro de los 30 a 60 días posteriores de la última dosis de la vacuna, considerándose protegidos con una seroconversión adecuada, la producción de anticuerpos de superficie de la hepatitis B (anti-HBs)  $\geq 10$  mIU/ml (9), pero un 5 % de trabajadores de salud inmunocompetentes no responden a la serie primaria de VHB porque tienen niveles de anti-HBs menores de 10 mIU/mL, por lo cual deben volver a vacunarse con una segunda serie, el motivo de esta falta de respuesta no está claro, pero se ha relacionado con predisposición genética, enfermedades crónicas y medicamentos inmunomoduladores (10,11,12,13).

Lo anteriormente expuesto pone en evidencia la necesidad de recopilar y analizar los factores asociados a la respuesta a la vacunación o seroconversión contra el VHB del personal de salud, es por ello que en la presente revisión se analizan los trabajos científicos publicados al respecto y se espera dar un aporte importante al conocimiento de esta área y problemática mundial, que en la actualidad constituye una preocupación de salud pública.

## Desarrollo

### Una visión general del problema:

El diagnóstico de la infección aguda o crónica por el VHB, se basa en la detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) en el suero, el HBsAg es ya detectable en la sangre durante el periodo de incubación de la hepatitis aguda, entre 2-7 semanas antes de que se manifiesten los primeros signos y síntomas de la enfermedad; su aparición en la sangre precede en 2-4 semanas a la elevación de los niveles séricos de las transaminasas. Los niveles de HBsAg varían en función de la fase evolutiva de la hepatitis B y son más elevados en los pacientes inmunotolerantes y más bajos en los portadores inactivos, En la mayoría de los casos, el HBsAg continúa siendo detectable durante la fase sintomática de la enfermedad, coincidiendo con la seroconversión de los anticuerpos de superficie de la hepatitis B (anti-HBs), en la fase de convalecencia (2-3 meses después de la infección). En menos de un 5% de los casos, el HBsAg es eliminado rápidamente de la circulación y no se detecta durante la fase sintomática de la enfermedad. Un porcentaje de individuos infectados, incapaces de eliminar el VHB, desarrolla una infección crónica (persistencia del virus más de seis meses) cuyas consecuencias clínicas pueden ser graves a largo plazo. La presencia del HBsAg en la sangre indica, que el VHB se está replicando y, por lo tanto, que el paciente es infeccioso; sin embargo, los niveles serológicos del antígeno e (HBeAg) y del ácido nucleico de VHB (ADN-VHB), reflejan mejor el grado de actividad replicativa del VHB (9,14).

Los trabajadores de salud, que sufrieron lesiones por agujas contaminadas con sangre que contiene VHB, el riesgo de desarrollar hepatitis clínica fue de 22 a 31% si la serología era positiva tanto para HBsAg como para HBeAg, en comparación el riesgo de desarrollar hepatitis clínica por una aguja contaminada con HBsAg positivo, HBeAg negativo en sangre fue de 1 a 6%, estableciéndose que los niveles serológicos del HBeAg se relacionan con el grado de replicación viral (9).

La vacuna contra la hepatitis B es la medida más efectiva para prevenir la infección por el VHB y sus consecuencias, antes de que se implementara ampliamente la vacunación contra la hepatitis B, la infección por VHB se reconoció como un riesgo laboral común entre los profesionales de la salud. La vacunación contra la hepatitis B de rutina del personal de salud y el uso de precauciones estándar han resultado en una disminución del 98% en las infecciones por VHB desde 1983 hasta 2010. La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) del Departamento de Trabajo de los Estados Unidos exige que los empleadores ofrezcan la vacuna contra la hepatitis B a todos los trabajadores que tienen riesgo laboral y que la profilaxis posterior a la exposición esté disponible (9).

Entre los estudiantes y trabajadores del área de la salud, la prevalencia de infección por el VHB puede variar entre el 4,8 y 11,1% (3). Tal situación se puede justificar por el alto riesgo de exposición ocupacional, alcanzando hasta el 40% en casos de exposición percutánea y en el caso de paciente-fuente con serología antígeno de superficie de la Hepatitis B reactiva. Cuando se piensa inmunizar al profesional de la salud dos aspectos deben ser considerados: el profesional como individuo con riesgo aumentado de enfermarse a razón de una mayor exposición a agentes infecciosos; y el profesional como fuente transmisora de esos agentes, poniendo en riesgo a pacientes, especialmente los de alto riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad, y demás funcionarios de su lugar de trabajo (5).

#### **Seroconversión después de la revacunación de hepatitis B:**

Se puede usar una dosis de prueba de la vacuna VHB para determinar la presencia de memoria inmunológica inducida por la vacuna, denominándose dosis de refuerzo administrada después de una serie de vacunación primaria de 3 dosis de 20 µg (0, 1 y 6 meses) en los pacientes que presentan niveles de anti-HBs menores de 10 mIU/ml. La revacunación con 1 dosis de vacuna VHB en los trabajadores con riesgo laboral se logra una seroconversión o seroprotección inducida por la vacuna de 47% y después de 3 dosis adicionales desarrollaron niveles protectores de anti-HBs de 69%. Las personas que tienen niveles medibles pero bajos (es decir, 1-9 mIU/ml) de anti-HBs después de la serie inicial tienen mejor respuesta a la revacunación que las personas que no tienen anti-HBs medibles (9,15). No se ha demostrado que la revacunación de dosis única con una dosis más alta aumente la proporción de pacientes adultos no respondedores sanos o de respondedores anteriores revacunados que logran la seroprotección inducida por la vacuna. Sin embargo, la revacunación 3 de la dosis con una dosis más alta (40 µg) mejora la proporción de pacientes con niveles anti-HBs de  $\geq 10$  mIU/ml (9,15). Las personas inmunocompetentes con una respuesta  $\geq 10$  mIU/ml después de una dosis de prueba se consideran protegidas, independientemente de las disminuciones posteriores de anti-HBs (9,15).

#### **Consideraciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización:**

El Grupo de Trabajo para Vacunas contra la Hepatitis B del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos (9,15), establece los siguientes:

El personal de salud con anti-HBs  $< 10$  mIU/ml y el paciente con el que tuvo el accidente laboral tiene HBsAg negativo, debe recibir una dosis única de vacuna contra la hepatitis B, seguida de una prueba anti-HBs repetida uno o dos meses después, si permanece los anti-HBs  $< 10$  mIU/ml, se realiza la revacunación con dos dosis más (6 dosis de vacuna en total cuando se considera la serie original). Por lo tanto, se puede documentar el estado de respuesta de la vacuna del personal de salud para futuras exposiciones, la prueba anti-HBs debe realizarse 1-2 meses después de la dosis final de la vacuna.

#### **Falta de respuesta a la vacuna contra el VHB:**

En la población general, se reconoce que varios factores influyen en la producción de niveles protectores de anticuerpos contra VHB después de la inmunización estándar. Los principales factores que modifican la respuesta inmune son los siguientes: la edad, la obesidad, el tabaquismo, la drogadicción, el alcoholismo, las infecciones, la supresión inmune, y la ruta de la vacunación. Además, se ha asociado la falta de respuesta de la vacuna de la hepatitis B, debido a la presencia de antígeno específico del genotipo antígeno leucocitario humano (HLA) y varios estudios han reportado una respuesta inadecuada a la vacuna para VHB en pacientes afectados por la enfermedad celíaca (EC) que muchas veces no conocen de su estado, pero en su mayoría, las causas de esta respuesta alterada son desconocidas (16,17).

Como la obesidad, la enfermedad celiaca, la diabetes mellitus, las parasitosis, el tabaquismo y el alcoholismo afectan a todo el mundo, esta observación sugiere que hay una gran población susceptible al VHB, a pesar de la vacunación generalizada. Las estrategias de vacunación deben reevaluarse para lograr la protección universal y la revacunación debe ser reconsiderada para estos pacientes, sobre todo sin son personal de salud (18).

### **Investigaciones actuales para mejorar la seroconversión de la vacuna anti-hepatitis B:**

Las investigaciones actuales relacionadas con la administración de vacunas inyectables, incluyendo la VHB, establecen que la presentación de antígenos de la vacuna por parte de las células dendríticas de la piel inician una amplia respuesta inmunitaria celular y humoral en el centro germinal del ganglio linfático, donde han existido recientes descubrimientos de una subpoblación de células T CD4 presente en los folículos linfáticos, llamadas células T helper foliculares (Tfh), que interviene en la transformación de los linfocitos B en células plasmáticas productora de anticuerpos. Las células Tfh expresan el receptor 5 de quimiocina CXCR3 (proteínas quimiotácticas que tienen los residuos de cisteína separados por un aminoácido), que permite que estas células ingresen al interior del folículo. Las células foliculares proporcionan señales de crecimiento y diferenciación a los linfocitos B del centro germinal del ganglio linfático y median la selección positiva de clones de alta afinidad, determinando la salida del centro germinal del ganglio linfático de células plasmáticas y linfocitos B de memoria, debido a su papel central en la producción de inmunidad humoral de larga duración, las células Tfh representan un objetivo prometedor para el diseño de las vacunas, contribuyendo a la duración de la memoria inmunológica (19,20,21,22).

### **Conclusiones**

La HB constituye un importante riesgo ocupacional para los trabajadores de la salud, el virus permanece infectante por largos periodos durante al menos siete días en superficies y es transmisible aún en ausencia de sangre visible, el riesgo de adquirir la infección por VHB tras exposición simple de sangre infectada por VHB se encuentra en el rango del 6 al 30 %, por lo tanto, los trabajadores sanitarios presentan un riesgo elevado de infección por el VHB debido a la exposición repetida.

La vacuna contra la hepatitis B es la medida más efectiva para prevenir la infección por el VHB, pero es importante establecer que las pruebas serológicas realizadas al personal de salud para establecer la respuesta de la seroconversión por medio de los niveles de anti-HBs después de los 60 días la vacunación, no pueden establecer la seroconversión adecuada a la vacuna hepatitis B, porque los anti-HBs inducidos por la vacuna disminuyen con el tiempo.

La determinación de los niveles de anti-HBs al momento de iniciar las actividades laborales de la contratación, es fundamental para establecer la respuesta a la vacunación, si es  $\geq 10$  mIU/ml representa una seroconversión adecuada, si los niveles de anti-HBs son menores de 10 mIU/ml, la seroconversión es inadecuada, debe recibir una dosis única de vacuna contra la hepatitis B, seguida de una prueba anti-HBs repetida uno o dos meses después, si permanece los anti-HBs  $< 10$  mIU/ml, se realiza la revacunación con dos dosis más de vacuna, asegurando que el personal de salud está protegido con una seroconversión adecuada si tiene una exposición a sangre o fluidos corporales que contengan VHB, por esta razón los profesionales sanitarios que puedan exponerse a sangre o hemoderivados necesitan en estas condiciones una la estrategia de vacunación de recuperación.

El monitoreo de la respuesta postvacunal se hace imprescindible debido a varios factores que influyen en la producción de niveles protectores de anticuerpos contra VHB después de la inmunización estándar como la edad, obesidad, tabaquismo, drogadicción, alcoholismo, infecciones, inmunosupresión, administración y cadena del frío de la vacunación.

### **Conflicto de intereses**

Ninguno declarado por los autores.

### **Financiación**

Autofinanciado.

### **Agradecimientos**

Ninguno declarado por los autores.

## Referencias

1. Desalegn H, Abera H, Berhe N, et al. Treatment of chronic hepatitis B in sub-Saharan Africa: 1-year results of a pilot program in Ethiopia. *BMC Med.* 2018;16(1):234.
2. Nagashima S, Yamamoto C, Ko K, Chuon C, Sugiyama A, Ohisa M, Akita T, Katayama K, Yoshihara M, Tanaka J. Acquisition rate of antibody to hepatitis B surface antigen among medical and dental students in Japan after three-dose hepatitis B vaccination. *Vaccine.* 2019 Jan 3;37(1):145-151.
3. Organización Mundial de la Salud. Departamento de vacunas y productos biológicos. Inmunización contra la Hepatitis B. (Fecha de consulta 20 de mayo de 2018). Disponible en: <http://www.who.int/vaccine-document>. 2017.
4. Ovando F, Guerrero A, Olmedo R. Vacunación contra Hepatitis B en una población de riesgo. *Rev. Salud Pública Parag* 2013; Vol. 3(1): 36-40.
5. Sistema De Vigilancia Epidemiológica (SIVE-ALERTA), Ecuador. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/>. 2015.
6. Savio E, Celi A, Pérez G, Vázquez H. Vacunación contra Hepatitis B. Vacunaciones de los adultos. Manual práctico. 3er Ed. ISBN: 978-9974-8201-4-2. Asociación Panamericana de Infectología (API) 2017. Quito Ecuador.
7. Yoshioka N, Deguchi M, Hagiya H, Kagita M, Tsukamoto H, Takao M, Yoshida H, Yamamoto N, Akeda Y, Nabetani Y, Maeda I, Hidaka Y, Tomono K. Durability of immunity by hepatitis B vaccine in Japanese health care workers depends on primary response titers and durations. *PLoS One.* 2017 Nov 9;12(11):e0187661.
8. Crespo E., Guanche H., Márquez A. Estado inmunológico contra hepatitis B en trabajadores de la salud en hospital comunitario de Qatar. *Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río.* Marzo -abril, 2018; vol. 22(2)365-372
9. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2018;67(1):1-31.
10. Tajiri K, Shimizu Y. Unsolved problems and future perspectives of Hepatitis B virus vaccination. *World J Gastroenterol.* 2015; June 21; 21(23): 7074-7083.
11. Mormile R. Hepatitis B vaccine non response: A predictor of latent autoimmunity? *Med Hypotheses* 2017; 104:45-47.
12. Young KM, Gray CM, Bekker LG. Is obesity a risk factor for vaccine non-responsiveness? *PloS one.* 2013; 8(12):e82779
13. Esposito S, Bonanni P, Maggi S, Tan L, Ansaldi F, Lopalco PL, Dagan R, Michel JP, van Damme P, Gaillat J, Prymula R, Vesikari T, Mussini C, Frank U, Osterhaus A, Celentano LP, Rossi M, Guercio V, Gavazzi G. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(7):1777-94.
14. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med.* 2016;4(18):338.
15. Sarah Schillie, Trudy V. Murphy, Mark Sawyer, MD2 Kathleen Ly, Elizabeth Hughes, DrPH1 Ruth Jiles, Marie A. de Perio, Meredith Reilly, Kathy Byrd, John W. Ward. CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management. *Recommendations and Reports.* 2013;62(10):1-19
16. Mormile R. Hepatitis B vaccine non response: A predictor of latent autoimmunity? *Med Hypotheses* 2017; 104:45-47.
17. Young KM, Gray CM, Bekker LG. Is obesity a risk factor for vaccine non-responsiveness? *PloS one.* 2013; 8(12):e82779
18. Yang S, Tian G, Cui Y, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Sci Rep.* 2016;6:27251.
19. Jogdand GM, Mohanty S, Devadas S. Reguladores de la diferenciación de células Tfh. *Frente Immunol.* 2016 (7): 520.
20. Linterman MA, Hill DL. Can follicular helper T cells be targeted to improve vaccine efficacy? *F1000Res.* 2016;5:F1000.
21. Poonia B, Ayithan N, Nandi M, Masur H, Kotttilil S. HBV induces inhibitory FcRL receptor on B cells and dysregulates B cell-T follicular helper cell axis. *Sci Rep.* 2018 Oct 17;8(1):15296.
22. Bekele Y, Yibeltal D, Bobosha K, Andargie TE, Lemma M, Gebre M, Mekonnen E, Habtewold A, Nilsson A, Aseffa A, Howe R, Chiodi F. T follicular helper cells and antibody response to Hepatitis B virus vaccine in HIV-1 infected children receiving ART. *Sci Rep.* 2017;7(1):8956.