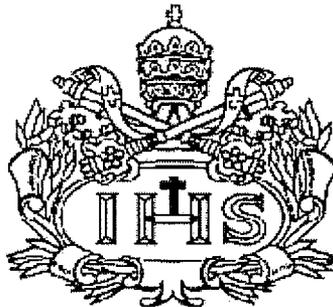


**Determinación de los niveles séricos de anticuerpos post-vacunales Anti-  
Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (Ac anti-HBs), en los  
estudiantes de la carrera de Bacteriología y el grupo de docentes, del  
Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia  
Universidad Javeriana**



Una firma manuscrita en tinta negra que parece decir 'Alix Alayón'.

---

**ALIX MARCELA ALAYÓN LEGUÍZAMO**  
Estudiante de Bacteriología

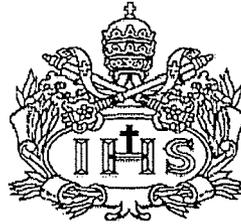
Una firma manuscrita en tinta negra que parece decir 'Katerine Pardo'.

---

**KATERINE PARDO GAMBOA**  
Estudiante de Bacteriología

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
BACTERIOLOGIA  
BOGOTÁ D.C  
2014**

**Determinación de los niveles séricos de anticuerpos post-vacunales Anti-  
Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (Ac anti-HBs), en los  
estudiantes de la carrera de Bacteriología y el grupo de docentes, del  
Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia  
Universidad Javeriana**



Una firma manuscrita en tinta negra que parece decir 'Diana Patiño Cuervo'.

**DIANA PATIÑO CUERVO, M.Sc**

Directora

Una firma manuscrita en tinta negra que parece decir 'Hugo Diez Ortega'.

**HUGO DIEZ ORTEGA, Ph.D**

Co-Director

Una firma manuscrita en tinta negra que parece decir 'Viviana Ferro'.

**VIVIANA FERRO., MD.**

Par Evaluador

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
BACTERIOLOGIA  
BOGOTÁ D.C  
2014**

## **Nota de Advertencia**

### **NOTA DE ADVERTENCIA**

*“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará por que no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.*

*Artículo 23 de la Resolución N°13 de julio De 1946.*

## **AGRADECIMIENTOS:**

A la Dra. Claudia Cardozo, Directora del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI), por su colaboración en el desarrollo general del estudio y sus colaboradores por su apoyo en la toma y procesamiento de las muestras. A los Laboratorios BECTON-DICKINSON y ABBOTT por su valioso apoyo, mediante el aporte de los insumos y materiales para la toma y procesamiento de las muestras respectivamente.

*A Dios, quién me dió la fortaleza, la sabiduría y la perseverancia para llegar hasta el final, a mi madre quién siempre creyó en mí aún en los momentos más duros, me brindó su apoyo y confianza, a mis profesores, compañeras y amigas que caminaron conmigo este trayecto de victoria.*

*Alix Marcela Alayón Leguízamo*

*A Dios quién me acompañó durante todo el proceso para culminar esta etapa, a mis padres por su apoyo incondicional y su gran amor y a mis hermanos por sus oraciones diarias y su acompañamiento en este largo camino. Gracias a ellos hoy puedo cumplir un gran logro como persona y como profesional.*

*Katerine Pardo Gamboa*

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>PAGINA</b>
<b>1. RESUMEN</b>	10
1.1 Introducción	10
1.2 Justificación	10
1.3 Objetivo	10
1.4 Resultados y conclusión	11
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	11
<b>3. MARCO TEÓRICO</b>	12
3.1 Hepatitis viral	12
3.2 Hepatitis B	12
3.2.1. Virus de la hepatitis B, agente etiológico	14
3.2.2. Vías de transmisión	14
3.2.3. Fisiopatología de la hepatitis B	15
3.2.4. Respuesta inmune frente a la infección con el virus de la hepatitis B	18
3.2.5. Riesgo del personal de salud del laboratorio clínico	19
3.3. Prevención - inmunización a hepatitis B	21
3.3.1. Tipos de vacunas	21
3.3.2. Esquemas de vacunación recomendados para el personal del área de la salud	22
3.3.3. Respuesta inmune frente a la vacunación	24
3.3.4. Títulos de anticuerpos protectores frente a la vacunación según criterios de OMS	25
3.4. Técnica de cuantificación de Acs séricos anti-HBs	25
<b>4. OBJETIVOS</b>	25
4.1. General	25
4.2. Específicos	26
<b>5. MATERIALES Y METODOS</b>	27
5.1. Diseño experimental	27
5.2. Tamaño de la Muestra	27
5.3. Criterios de inclusión	27
5.1. Criterios de exclusión	27
5.5. Metodología	27
5.5.1. Apoyo logístico del trabajo	27
5.5.2. Convocatoria de los participantes	28
5.5.3. Determinación de los niveles séricos de HBs	28
5.5.4. Registro y análisis de datos	29
5.5.5. Procesamiento de Muestras	29

5.5.6. Distribución de individuos protegidos	31
5.5.7. Socialización de resultados	31
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>31</b>
<b>7. DISCUSION</b>	<b>36</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>40</b>
<b>9. RECOMENDACIONES</b>	<b>41</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>42</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

		<b>PAGINA</b>
<b>Tabla 1.</b>	Datos individuos participantes en el estudio	32
<b>Tabla 2.</b>	Datos de participación en los grupos de estudiantes y profesores	32
<b>Tabla 3.</b>	Resultados de Estudiantes reactivos y No reactivos	33
<b>Tabla 4.</b>	Resultados de Profesores reactivos y No reactivos	34
<b>Tabla 5.</b>	Resultados de reactivos y No reactivos en la población total de participantes	34
<b>Tabla 6.</b>	Datos del comparativo de resultados de Estudiantes y Profesores	35

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

	<b>PAGINA</b>
<b>Gráfica 1.</b> Porcentaje de participación total en el estudio	32
<b>Gráfica 2.</b> Porcentaje de participación en los grupos de Estudiantes y Profesores	
<b>Gráfica 3.</b> Porcentaje de Estudiantes reactivos y No reactivos	33
<b>Gráfica 4.</b> Porcentaje de Profesores reactivos y No reactivos	34
<b>Gráfica 5.</b> Porcentaje de reactivos y No reactivos en la población total de participantes	35
<b>Gráfica 6.</b> Comparativo resultados Estudiantes y Profesores	35

## ÍNDICE DE ANEXOS

	<b>PAGINA</b>
<b>Anexo 1.</b> Consentimiento Informado	46
<b>Anexo 2.</b> Declaración de consentimiento informado	49
<b>Anexo 3</b> Metodología medición Acs Anti HBs	52

**Determinación de los niveles séricos de anticuerpos post-vacunales Anti-  
Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (Ac anti-HBs), en los  
estudiantes de la carrera de Bacteriología y el grupo de docentes, del  
Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia  
Universidad Javeriana**

## **1. RESUMEN**

**1.1. Introducción:** la inmunización con el antígeno de superficie (AgHBs) ha demostrado ser efectiva para la prevención de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). El esquema de vacunación y la dosis utilizada en los programas vacunales por cada país dependen de las características epidemiológicas locales y de políticas gubernamentales razón por la cual no hay a nivel mundial un criterio unificado para determinar el título de anticuerpos anti-HBs que se considere como protector. Colombia sigue los lineamientos de la CDC y la OMS aceptando como protectores los títulos mayores a 10mUI/ml medidos 1-3 meses después de la administración de la última dosis de las series de vacunación primaria, antes del refuerzo final.

**1.2. Justificación:** la hepatitis B es un importante problema de salud pública a nivel mundial siendo los estudiantes y profesionales del área de la salud uno de los grupos que por su quehacer diario presentan alto riesgo de infección. Una de las estrategias implementadas para la prevención es la vacunación con el Ag HBs sobre la cual se desconoce la duración efectiva de la memoria inmunológica siendo necesario buscar mecanismos que permitan reorientar y fortalecer las acciones de inmunización como es el seguimiento y análisis de los títulos postvacunales.

**1.3. Objetivo:** Determinar los niveles séricos de anticuerpos post-vacunales Anti-antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (Ac anti-HBs) en los estudiantes de la carrera de Bacteriología y el grupo de docentes, del departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana.

**1.4. Resultados y conclusión:** de un grupo de 210 convocados se obtuvo la participación total del 71%; el 13 % corresponde a la población docente y el 87% a estudiantes. El 95% de los participantes se obtuvieron títulos protectores y en el 5% títulos menores a 10mUI/ml (no reactivos). Estos resultados permiten inferir la importancia de la cuantificación de los Acs séricos postvacunales, como la aplicación de la dosis de refuerzo, cuando se requiere, para la prevención de la infección por VHB.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.**

La hepatitis B representa un importante problema de salud pública en el mundo, siendo una de las mayores causas de morbilidad para el hombre, afectando a 500 millones de personas en todo el mundo, más de 10 veces el número de afectados por el VIH/SIDA y con tasas de mortalidad cercanas a los 600.000 pacientes por año (Marques da Costa et al., 2013; WHO, 2010). Clínicamente se caracteriza por ser una enfermedad aguda que afecta directamente al hepatocito pero puede presentar estadios latentes, subclínicos, crónicos y relacionados con hepatocarcinoma (Meléndez et al., 2011). Como factores de riesgo asociados a la infección se encuentran la transfusión sanguínea, la promiscuidad sexual, uso de drogas intravenosas, el contacto con fluidos biológicos contaminados como semen, la saliva, el sudor, las lágrimas o la leche materna, pacientes sometidos a hemodiálisis, entre otros. A nivel de riesgos profesionales los trabajadores de la salud son considerados un grupo de alto riesgo, dada la continua exposición ante muestras y fluidos biológicos de pacientes diagnosticados con hepatitis (Baghianimoghada et al 2011; Meléndez et al., 2011). Dentro de las clases de hepatitis, la tipo B es una de las infecciones prevenibles a través de la inmunización con el Ag HBs (Gerlich, 2013). La vacunación en Colombia se realiza con la vacuna recombinante en el esquema recomendado de tres dosis (0, 1 y 6 meses). La eficacia protectora de la vacuna se relaciona directamente con la inducción de producción de anticuerpos anti-HBs pero a la fecha los datos son

algo controversiales: no existe un patrón de referencia internacional de potencia de la vacuna expresada en  $\mu\text{g}$  de proteína del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) por ml. El título de anticuerpos (Acs) tras la administración de la última dosis puede variar considerablemente entre individuos, los títulos de anticuerpos pueden decrecer con los años, no existe un consenso para determinar el tiempo de aplicación del refuerzo (Gara et al.,2012), hacen falta en Colombia estudios que hayan evaluado el valor protector de los títulos de Acs contra VHB con el esquema actual y previo al refuerzo final, como tampoco existen datos sobre el título de Acs en relación con las características inmunes y la variabilidad biológica de los individuos vacunados.

Teniendo en cuenta que los estudiantes y profesionales del área de Bacteriología son un grupo de alto riesgo, de la infección con el virus de la hepatitis B, y que uno de los objetivos estratégicos de la vacunación es evitar la cronicidad, cirrosis hepática y el cáncer hepatocelular, se realizó el presente estudio para determinar el título de Acs protectores contra el AgHBs en la población estudiantil y docente de la carrera de Bacteriología. Este estudio se desarrolló con el fin de enfatizar la importancia en el cuidado y la protección personal frente al riesgo biológico que se presenta a nivel profesional en el laboratorio clínico, así como en las prácticas estudiantiles, para luego generar una serie de recomendaciones a los sujetos vacunados así como las indicaciones para la aplicación de la dosis de refuerzo en aquellos que sea pertinente.

### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1. Hepatitis viral**

La hepatitis se define como la inflamación difusa del parénquima hepático secundaria a un proceso inflamatorio ya sea de origen no infeccioso causado por drogas y tóxicos o de origen infeccioso causado por microorganismos principalmente los virus. La hepatitis de origen viral puede ser causada por algunos virus que la producen como consecuencia de su diseminación en el

organismo como en el caso del virus del dengue, fiebre amarilla, Epstein Barr y citomegalovirus, entre otros o por aquellos virus denominados hepatotrópicos cuyo órgano blanco es el hígado dentro de los cuales se encuentran principalmente el Virus de la hepatitis A (VHA), de la hepatitis B (VHB), de la hepatitis C (VHC), microorganismo delta asociado al VHB o de la hepatitis D (VHD) y de la hepatitis E (VHE) y algunos autores han adicionado los tipos F, G y H (Martínez y Pumarola, 2013). La hepatitis por virus hepatotrofos son causadas por virus cuyo material genético es RNA, excepto el virus de la hepatitis B, que es DNA. Aunque se diferencian por sus propiedades antigénicas y moleculares, desde el punto de vista clínico todos los virus de la hepatitis producen sintomatología similar. La infección se presenta de manera clásica como una infección aguda caracterizada por un período de incubación de 15-60 días para todos los virus excepto para el VHB y VHC que puede durar hasta 6 meses seguida por una fase prodrómica de sintomatología inespecífica para posteriormente entrar en una fase de resolución caracterizada por el síndrome icterico y finalmente llegar a una fase de convalecencia o recuperación. Adicionalmente se puede presentar en las formas fulminante, caracterizada por una falla hepática o encefalopatía hepática, subclínica, caracterizada por ser asintomática y antictérica, como sucede en algunos casos de VHA, y crónica, con signos y síntomas gástricos y hepáticos inespecíficos como sucede con el 2% de VHB y 70% de VHC (Nelson et al.,2011).

### **3.2. Hepatitis B**

La hepatitis B es una enfermedad infecciosa de origen viral cuyo agente etiológico es el virus de la hepatitis B. (Balanzó, J, 2007, p.21) Este virus puede producir: hepatitis aguda seguida de resolución, crónica, que puede evolucionar a cirrosis o fulminante, con necrosis hepática masiva o incluso puede predisponer para la infección por el virus de la hepatitis D. Los pacientes con hepatitis crónica son portadores del virus en replicación activa, fuente de infección para otros individuos. (WHO, 2012).

### **3.2.1. Virus de la Hepatitis B, agente etiológico**

El virus de la hepatitis B pertenece a la familia *Hepadnaviridae* e incluye 8 genotipos denominados con letras mayúsculas de la A a la H. Su genoma conocido como partícula viral *Dante* está formado por una molécula de ADN circular, pequeña 40-45 nm, parcialmente de doble hélice con 4 regiones definidas gen env (envoltura), gen C (Ag HBc y HBe), gen p (polimerasa), X (Ag desconocido) cubiertas por una capa de lipoproteína dentro de las cuales hay tres glicoproteínas del virus L, M y S, siendo el antígeno de superficie “S” (por el termino en inglés *small* de menor peso molecular) uno de los marcadores principales de la infección por el virus de la hepatitis B (*hepatitis B surface antigen, HBsAg*) y a la vez su principal molécula antigénica usada para la inmunización contra la infección. La proteína M, intermedia, o antígeno pre-S2, y la proteína mayor L, o antígeno pre-S1. (Dienstag, 2008).

Cada región del gen codifica para una proteína inmunogénica que de acuerdo a la cinética de aparición en sangre periférica pueden detectarse, tanto las proteínas codificadas como los anticuerpos generados por el sistema inmune. Es así como inicialmente en la infección se detecta el AgHBs o de superficie, seguido del AgHBc o core y posteriormente el AgHBe o de replicación y una vez realizada la respuesta inmune efectora y realizada la presentación antigénica, se empiezan a generar los Anti-HBe, Anti-HBc y finalmente el Anti-HBs que indica la finalización del proceso infeccioso (Ribeiro y Perelson, 2002).

### **3.2.2. Vías de transmisión**

Las fuentes de transmisión incluyen, el contacto con fluidos corporales contaminados con sangre y secreciones corporales como el semen, saliva, sudor, lágrimas, leche materna y secreciones; razón por la cual la vía de transmisión es principalmente por transfusiones, hemoderivados, diálisis, punciones accidentales con agujas, entre el personal sanitario. También se han reportado vías de transmisión como, el uso de drogas intravenosas, transmisión perinatal horizontal y vertical y la actividad sexual promiscua sin protección. Sin embargo, en un tercio de los afectados la fuente de infección es desconocida. (Crawford, 2008)

A nivel de salud ocupacional es importante resaltar que los profesionales y estudiantes de la carrera de Bacteriología tienen un alto riesgo de transmisión dado que en su quehacer manejan continuamente elementos cortopuzantes, manipulan productos sanguíneos para transfusión, manejan muestras y fluidos biológicos de pacientes, y realizan la segregación y descarte de residuos contaminados, entre otros. El riesgo de transmisión en estas actividades es elevado, la inoculación del virus puede producirse por punciones accidentales o por contacto de sangre o fluidos contaminados (Balanzó, 2007).

Epidemiológicamente la edad y ubicación geográfica de la población juegan un papel importante. La prevalencia y sus mecanismos de transmisión varían según la zona geográfica de incidencia y se pueden clasificar en tres patrones endémicos; alta endemia, definido como áreas en las que el 8% o más de la población son positivas para el HBsAg, como el sudeste de Asia y África sub-Sahariana; moderada endemia, 2 al 7% de la población es HBsAg positivo como Japón, y baja endemia donde el 2% de la población es HBsAg positivo, como sucede en Europa occidental y los Estados Unidos de América (Janahi, 2014).

### **3.2.3. Fisiopatología de la hepatitis B**

La hepatitis viral puede presentarse ya sea como una enfermedad de carácter agudo o crónico. La forma aguda produce una enfermedad hepática en la cual la alta tasa de multiplicación del virus conlleva a una fase necro inflamatoria de gravedad variable que está más ligada a la respuesta inflamatoria del huésped que al efecto patogénico del virus; en tanto que la forma crónica se asocia más con la persistencia del virus que puede conducir al desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. (Chisari et al. 2010; Crawford, 2008).

A nivel agudo la infección está muy ligada al ciclo del virus y este a la aparición de los marcadores serológicos y a la sintomatología clínica. En la primera fase de adherencia hay sobrepoblación de AgHBs siendo el primer marcador detectable en el proceso infeccioso. En la segunda y tercera fase del ciclo cuando el virus

realiza el paso de adherencia/penetración desnuda su cápside y como consecuencia queda expuesto el AgHBc dada la liberación de los núcleos internos (core) que es el segundo marcador en ser detectado a nivel sanguíneo. En la cuarta fase o de replicación viral a través de un RNA intermediario o también conocido como RNA pre-genómico se expone el AgHBe que es el tercer marcador detectable. Es en este momento cuando la infección entra en una etapa de resolución caracterizada porque el proceso inflamatorio taponar los canalículos hepáticos y toda la bilirrubina conjugada es regurgitada a sangre aumentando considerablemente sus valores. De manera simultánea la lisis del hepatocito lleva a la liberación de enzimas intracelulares como las transaminasas y la acumulación y aumento de la regurgitación de la Bilirrubina directa lo hace que este pigmento no ingrese al intestino y por ende la materia fecal se vuelve acólica. A medida que el exceso de bilirrubina directa es liberada a través del riñón la orina se torna color oscuro. El conjunto de estos eventos fisiopatológicos es lo que se denomina fase de resolución o síndrome icterico, donde la característica es que la bilirrubina por su solubilidad penetra los tejidos, especialmente blandos y produce un tinte amarillo, especialmente en piel, mucosas y escleras. . Existen dos formas en que el virus es diseminado fuera del hepatocito, a través de la respuesta citotóxica del sistema inmune al ser liberado por la acción de perforinas/granzimas sobre la célula huésped o porque el virus al final de su ciclo realiza la fase lítica. Los Ags virales quedan expuestos ante el sistema inmune y se realiza la presentación antigénica, generándose Acs contra HBe, anticuerpos contra HBc y finalmente Acs contra HBs indicando que se acerca la fase de recuperación. Cuando el paciente entra en un proceso de recuperación y se disminuye el efecto inflamatorio de la respuesta inmune antiviral se marcan tres eventos de importancia como son: la normalización del hemograma, debido a que las partículas virales son fagocitadas por neutrófilos y por ende baja la población linfocitaria, el aumento de fibroblastos y enzimas reparadoras de tejido y la producción del Ac HBs (tipo IgG), indicando un proceso de curación del huésped (Shors, 2009).

El virus puede integrarse al genoma viral del núcleo celular a través de los poros nucleares, la replicación o no del DNA plasmídico viral o episoma marca el direccionamiento a estadios latentes, portadores y cronicidad. (Shors, 2009). Para el establecimiento de una infección crónica varias características del virus facilitan el proceso. En primer lugar no es un virus directamente citopático y en segundo lugar no induce la producción temprana de Interferón (IFN), ya que el daño de tejidos y la producción de IFN cuando se presentan simultáneamente inducen una respuesta inflamatoria en el huésped, que por lo general es necesaria para activar una respuesta inmune adaptativa específica contra el virus. Estas características de VHB le permiten al virus evadir la respuesta inmune, mientras que se establece su persistencia (Norkin, 2010). La infección crónica se caracteriza por la persistencia de una viremia, en la que la producción total de partículas virales al día, en un individuo infectado puede ser muy alta y esta tasa de producción puede continuar de esta manera durante años. Cuando se lleva a cabo una infección severa se puede activar una infección crónica, o se puede dar una coinfección con otro agente, lo cual puede conducir a un daño permanente del hígado o generar una cirrosis como sucede en su asociación con el virus de la hepatitis D. Las manifestaciones clínicas de las infecciones crónicas pueden variar de un estado de portador asintomático a hepatitis crónica. La hepatitis crónica puede progresar a cirrosis y generar un carcinoma de alta mortalidad (Norkin, 2010).

Adicionalmente se pueden presentar comorbilidades, incluida la infección concomitante por VIH y la ingesta de alcohol o aflatoxinas, o ambos, pueden tener un papel importante en el desarrollo de la morbilidad relacionada con la hepatitis B. Se calcula que el 10% de los 40 millones de personas, infectadas con el VIH en todo el mundo, están coinfectados con VHB. Aunque la infección por VHB parece tener un mínimo efecto sobre la progresión del VIH, la presencia de VIH aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar hepatitis viral por el VHB asociada a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. (WHO, 2009). Finalmente es pertinente mencionar que el período de latencia para el desarrollo de carcinoma hepatocelular está entre 9 y 35 años (Norkin, 2010).

### **3.2.4. Respuesta inmune frente a la infección con el virus de hepatitis B**

La infección por el virus de la Hepatitis B varía con la edad, el sistema inmune del huésped, la integración o no del virus al genoma. Se ha observado que más del 90% de los niños que nacen infectados con el VHB la infección se vuelve crónica, debido a la inmadurez del sistema inmune (Balanzó, 2007; Michel, 2001).

El huésped responde ante la infección contra VHB inicialmente a través de la respuesta innata o inespecífica a través de las células NK, NKT, interferón tipo 1 (IFN alfa y beta, células presentadoras de Antígeno (Monocitos, Macrófagos) y sistema del Complemento; la producción de IFN tipo 1 y posteriormente a través de la respuesta específica o adaptativa en el cual es importante el reconocimiento del antígeno viral y en la generación de la memoria inmunológica, mediante mecanismos celulares y humorales siendo importante a nivel de protección esta última dada la producción de anticuerpos, mediados por células B, dirigidos contra las diferentes proteínas víricas circulantes, estos tienen como objetivo proteger al huésped frente a una reinfección (Balanzó, 2007; Bertoletti, 2006; Han, 2013)

El VHB como agente etiológico de carácter intracelular presenta una respuesta efectora por parte de los linfocitos citotóxicos que expresan la molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo I (LTc CD8+/MHC-I) los cuales pueden conducir a la apoptosis de células infectadas y provocar el inicio de un proceso necroinflamatorio, en tanto que los linfocitos ayudadores que expresan la molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (LTh CD4+/MHC-II) productores de citocinas, son requeridos para el desarrollo eficiente de los linfocitos Tc y la producción de anticuerpos mediados por células B (Bertoletti, 2006; Rabinovich, 2004).

A pesar de presentarse apoptosis en los hepatocitos infectados con el virus de la hepatitis B, no es suficiente para impedir la replicación viral. El virus de la hepatitis B teniendo como material genético ADN bicatenario codifica otros antígenos implicados en la respuesta: cubierta (Ag pre-S y HBsAg), core ( HBcAg y HBeAg), polimerasa y proteína X (HBxAg). (Balanzó,2007). El antígeno core expresado en la membrana de las células infectadas sirve como célula diana en el proceso de

citotoxicidad específica de los LT CD8+, mientras que el HBeAg tiene gran capacidad de atravesar placenta (transmisión vertical) y puede inducir la tolerancia en perinatales con gran porcentaje de cronicidad. El HBsAg genera una inmunidad humoral y celular protectora desarrollada por medio la expresión de proteínas pres en la superficie de los hepatocitos infectados, lo que a su vez demarcan el curso evolutivo de la infección (aguda–crónica); definiéndose como portador crónico, todo individuo que mantenga niveles séricos del HBsAg por un periodo igual o mayor a seis meses. (Salomón, 2000)

La fase crónica es el resultado de una respuesta inmune subóptima que a pesar de la destrucción de los hepatocitos infectados, no remueve el virus de la hepatitis B del resto de hepatocitos; como consecuencia de esto se desarrolla una enfermedad necroinflamatoria crónica que activa el proceso de fibrogénesis que resultará en el futuro en Cirrosis o hepatocarcinoma. (Balanzó, 2007)

### **3.2.5. Riesgo del personal de salud del laboratorio clínico a infección por hepatitis B**

Las infecciones virales accidentales entre los trabajadores de los hospitales o laboratorios clínicos o de investigación son una amenaza emergente para la salud del personal sanitario. Estos campos laborales son entornos de riesgo para la trasmisión de la infección, debido a la frecuencia del contacto con muestras o contaminantes biológicos (Pedrosa, 2001)

Los contaminantes biológicos, son definidos por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como *“aquellos que incluyen infecciones agudas o crónicas, parasitosis, reacciones tóxicas, y alérgicas a plantas, animales y el hombre”*. “Las infecciones pueden ser causadas por bacterias, virus, Rickettsias, chlamydias u hongos. También se incluyen dentro de estos el DNA recombinante y los productos de manipulación genética” (Ardila, 2009) Debido a esto es muy importante el cuidado y la protección del personal del área de la salud, a través del cumplimiento de normas de bioseguridad. La Bioseguridad define y congrega

normas de comportamiento y manejo preventivo del personal de salud frente a microorganismos potencialmente patógenos como el VHB. (Ardila, 2009).

La hepatitis B, ha sido reconocida como una patología asociada a riesgo laboral para el personal del área de la salud, el VHB permanece activo durante periodos prolongados de tiempo (por lo menos 7 días) en superficies ambientales y es transmisible en ausencia de sangre visible. La sangre de personas con infección por el VHB contiene los títulos más altos del virus comparado con los otros fluidos del cuerpo y es el vehículo más importante de transmisión en el entorno de la atención en salud. La transmisión se obtiene por medio de la punción con agujas y demás material cortopunzante, contacto directo con membranas, mucosas o piel no intacta y la exposición a sangre o fluidos corporales contaminados. El método más eficiente de transmisión en el personal de salud es el que se da por medio de punciones con agujas (CDC, 2013)

Desde 1949, la hepatitis viral ha sido reconocida como un riesgo ocupacional en trabajadores de la salud que están frecuentemente expuestos a productos sanguíneos y/o sus derivados. Los casos inicialmente reportados de infección con hepatitis B en trabajadores de salud como enfermedad ocupacional fueron confirmados por medio de estudios de vigilancia clínica, investigación de epidemias y desarrollo de pruebas serológicas para VHB. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades-CDC (Centers for Disease Control and Prevention) reportó que entre 6500 a 9000 nuevas infecciones de hepatitis B ocurrieron en trabajadores de la salud en 1990. De estos trabajadores, entre 300 a 950 (5% a 10%) eventualmente, desarrollarían una infección crónica, la que llevaría a la muerte por cirrosis entre 100-150 personas (aproximadamente el 20%) o por carcinoma hepatocelular fatal entre 25-40 sujetos (aproximadamente 5%), en función a una historia previa de hepatitis, duración de la exposición ocupacional y la edad. (Ardila, 2009). Todas las instituciones de atención en salud deben garantizar la protección de la salud del trabajador con el fin de establecer un equilibrio entre la vida personal, familiar y laboral, bajo unas condiciones de

trabajo favorables y la mayor toma de conciencia posible por parte del personal del área de la salud. (MPS, 2009).

### **3.3. Prevención - inmunización a hepatitis B**

La primera norma de protección frente a la infección con el virus de la hepatitis B es la inmunización mediante vacunación (Baghianimoghadama, 2011). Los anticuerpos de memoria, tipo IgG desarrollados, frente al el epítipo de la proteína de la envoltura, denominado antígeno de superficie (AgHBs), son los que van a generar la protección. Su aparición luego de la infección natural se asocia con la resolución y su detección después de la inmunización, es indicativo de protección (Block, 2008).

La vacunación es segura, inmunogénica y eficaz y ha estado disponible en el mercado desde el año 1981 en Estados Unidos lo cual ha permitido por su uso generalizado en muchas zonas del mundo, disminuir de manera muy importante la tasa de infección con el virus de la hepatitis B (Baghianimoghadama, 2011).

#### **3.3.1. Tipos de vacunas**

Aunque la tendencia actual del mercado es unificar y potencializar un solo tipo de vacuna para toda la población, el desarrollo y evolución de la misma ha incluido muchos cambios. Es así como en 1.984 se desarrolló la primera vacuna contra el virus de la Hepatitis B, derivada del plasma de individuos infectados con el virus. En un comunicado de 1.992, de la Organización Mundial de la salud (OMS) se recomendó que la vacuna contra el virus de la Hepatitis B debía estar incluida dentro del esquema de vacunación obligatorio y ser administrada a todos los lactantes en tres o cuatro dosis. Cuando existe un mayor riesgo de exposición de madre a hijo, la primera dosis debe ser, preferiblemente, administrada al bebé durante las primeras 24 horas del nacimiento. (WHO, 2012).

Existen dos clases de vacunas contra la infección por el virus de la Hepatitis B, las derivadas de plasma actualmente en desuso y las vacunas recombinantes utilizadas en la actualidad. La vacuna derivada de plasma era elaborada a partir del HBsAg purificado o atenuado obtenido del suero o plasma de individuos

crónicos infectados con el VHB, donde se inactivaban las partículas infecciosas del virus. La vacuna recombinante actualmente utiliza HBsAg sintetizado en levaduras (*Sacharomyces cereviceae*) o en células de mamíferos. Donde se introduce el gen que codifica para el antígeno de superficie HBsAg, por medio de plásmidos en las células de cultivo, la replicación viral en la levadura es llevada a un proceso de extrema purificación para eliminar su patogenicidad, incluye como coadyuvante el fosfato o hidróxido de aluminio y como preservante el timerosal. La vacuna recombinante utilizada actualmente para el esquema de inmunización frente al virus de la Hepatitis B, tiene varias ventajas como son la mayor estabilidad, seguridad, mayor grado de purificación y que puede ser administrada en combinación con otras vacunas como DTP, dT, triple viral, entre otras.

### **3.3.2. Esquemas de vacunación recomendados para el personal del área de la salud**

Todo personal del área de la salud, o trabajadores con funciones asistenciales de apoyo, que tengan contacto, o riesgo de hacerlo, con sangre o sus derivados, secreciones genitales, leche materna, líquido cefalorraquídeo, pericárdico, pleural, ascítico, amniótico, peritoneal o sinovial, o con material o residuos contaminados de alguno de ellos, deben seguir un esquema adecuado y completo de vacunación. (MPS, 2009.)

La dosis recomendada varía según el producto y la edad del individuo, en general, la dosis para lactantes y niños (menores de 15 años) es la mitad de la dosis recomendada para adultos. La vacuna se administra por vía intramuscular, en la cara anterolateral del muslo para los bebés y niños menores de 2 años o en el músculo deltoides para niños mayores de 2 años o en adultos. La administración en el glúteo no es recomendada, debido a que esta vía se asocia con una disminución en la producción de anticuerpos protectores y con lesión del nervio ciático. (WHO, 2009)

El esquema de vacunación se debe aplicar previamente a la exposición a los fluidos y secreciones mencionados anteriormente, e incluye dos sistemas básicos: doble o triple dosis. Se deben aplicar tres dosis intramusculares, con intervalo de

cuatro semanas entre la primera y la segunda dosis y seis meses entre la primera y tercera dosis (0, 1 y 6 meses), cada dosis de 20 µg (1ml). Dos o tres meses luego de la última dosis del esquema, se debe realizar una cuantificación de los niveles séricos de Ac HBs, con esto, se considera protegido si se detectan Ac HBs > 10 mUI/ml. El espacio entre la primera y segunda dosis no debe superar las seis semanas. Si la tercera dosis no fue aplicada a los seis meses como indica el esquema deberá aplicarse lo antes posible, con un tiempo límite de un año y en el caso de perder el esquema se deberá reiniciarse completamente (Vildozola, 2007).

Los trabajadores de la salud a los cuales se les ha suministrado el esquema de vacunación completa con los intervalos establecidos, habiendo tenido una adecuada cadena de frío y aplicación intramuscular, que no hayan respondido, podrán evaluarse para antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg) y Anti HBcAc, esto con el fin de determinar exposiciones previas, de igual forma puede aplicarse un segundo esquema completo y obtener una medición dos meses después de la última dosis nuevamente de Anticuerpo de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAC). Los trabajadores con HBsAg positivo, deben recibir asesoría para prevenir la trasmisión a otros y de acuerdo a la sintomatología clínica una valoración y manejo médico. Si después del segundo esquema completo no se logra la seroconversión y el trabajador carece de factores que favorezcan la no seroconversión, puede clasificarse como no respondedor y es susceptible de adquirir la enfermedad y debe manejarse como tal. La medición correcta de Anti HBsAg será dos meses después de aplicar la última dosis del esquema y no en el transcurso del mismo. Para los trabajadores con factores que favorecen la no seroconversión, se puede aplicar el esquema 0-1-2-6 cada uno con 40 µg. Entre los factores que no favorecen la seroconversión está el tratamiento inmunosupresor o enfermedades inmunosupresoras, estar sometido a hemodiálisis, género masculino, tener más de 50 años, ser fumador u obeso. La aplicación del esquema completo de vacunación (tres dosis) contra el virus de la hepatitis B, genera anticuerpos protectores en 95-98% de los individuos

vacunados. Los títulos protectores se empiezan a alcanzar a las seis semanas de iniciado el esquema. (MPS, 2009)

### **3.3.3. Respuesta inmune frente a la vacunación**

Las vacunas recombinantes o vacunas desarrolladas por medio de ingeniería genética son actualmente las más utilizadas para generar una respuesta inmune preventiva frente a la infección con el virus de la Hepatitis B. Aunque estas vacunas generan una respuesta humoral y celular satisfactoria, aún no es efectiva como un tratamiento frente a una infección crónica con VHB. La inmunización utilizada en humanos, corresponde a vacunas recombinantes (Vildozola, 2007).

La vacuna que es aplicada a nivel intramuscular, induce el reconocimiento del antígeno por parte de las células B, e inicia la producción de anticuerpos específicos (anti-HBsAg) tipo IgG. Por otra parte las células presentadoras de antígeno (CPA) del tejido muscular, pueden ser transfectadas con el ADN viral y expresar el HBsAg, induciendo una inmunidad mediada por células. La presentación del antígeno como péptido se lleva a cabo en el contexto del Complejo mayor de Histocompatibilidad clase I en presencia de células T CD8+, y una respuesta citotóxica posterior a la migración de las células presentadoras de antígeno hacia los nódulos linfoides. La presentación del HBsAg en el contexto del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II, se lleva a cabo en presencia de células CD4+, la cuales responden y proporcionan una eficiente respuesta para los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos B, a través de la producción de citocinas, teniendo en cuenta que algunas de las células que tienen la capacidad de expresar moléculas clase I, pueden inducir una estimulación de precursores de Linfocitos T citotóxicos, amplificando la respuesta inmune frente a la vacuna. Sin embargo al realizar la aplicación de la vacuna a nivel intramuscular, las células del tejido muscular pueden brindar, a corto plazo, una reserva del HBsAg, el cuál disminuye su concentración en dos semanas aproximadamente, posteriores a la vacunación, por esta razón se realiza el refuerzo de la vacuna para generar una memoria inmunológica a largo plazo y mantener unos niveles séricos de

anticuerpos (anti-HBsAg) suficientes en caso de presentarse una infección o re-infección. (Liaw, 2009) (Wu, 2007) (Michael, 2001)

### **3.3.4. Títulos de Acs protectores frente a vacunación según criterios OMS**

La eficacia protectora de la vacunación contra la hepatitis B está relacionada directamente con la inducción de la producción de anticuerpos anti HBsAg como también de la producción de células T de memoria. Una concentración de 10 mUI/ml de anti HBsAg obtenida después de 3 meses de la administración de la última dosis de la vacunación primaria se considera como un marcador fiable de protección contra la infección. El esquema de vacunación completo, conformado por tres dosis, induce concentraciones séricas de anticuerpos protectores en más del 95% de los niños y adultos jóvenes, lo que no sucede en adultos de 40 o más años, ya que la tasa de respuesta de anticuerpos tiende a disminuir gradualmente con la edad. (WHO, 2009)

### **3.4. Técnica de cuantificación de Acs séricos anti-HBs**

Para la cuantificación de los anticuerpos anti HBsAg, existen varias técnicas actualmente, entre ellas se encuentran las técnicas basadas en el Enzimoimmunoanálisis (ELISA), en el radioinmunoanálisis (RIA), y las técnicas de Hemoaglutinación reversa pasiva, y quimioluminiscencia; esta última la cual fue utilizada en el presente estudio, tiene la capacidad de determinar cuantitativamente los anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs) en suero y plasma humanos, por medio de un ensayo quimioluminiscente de micropartículas.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. General**

- Determinar los niveles séricos de anticuerpos post-vacunales Anti-Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (Ac anti-HBs), en los estudiantes de la carrera de Bacteriología y en el grupo de profesores del departamento de

Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana,

#### **4.2. Específicos**

- Obtener información documentada sobre el estado real de protección frente a la Hepatitis B de los estudiantes de la carrera de Bacteriología y el grupo de profesores del departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana, mediante el análisis de los resultados de la cuantificación de los niveles séricos de anticuerpos post-vacunales.
- Determinar la proporción de individuos protegidos frente a los no protegidos en los estudiantes participantes de la carrera de Bacteriología y el grupo de profesores del departamento de Microbiología de la Pontificia Universidad Javeriana.
- Informar a los estudiantes y profesores participantes del estudio los resultados de la cuantificación de los anticuerpos post-vacunales, anti-antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Anti-HBs), y recomendar en los casos que lo amerite (individuos no protegidos) la aplicación del refuerzo correspondiente de la vacuna.
- Complementar y validar la información ya existente en los archivos de la carrera de Bacteriología con respecto a los documentos solicitados a los estudiantes con el fin de verificar el cumplimiento del esquema de vacunación apropiado.
- Socializar los resultados con la Comunidad Académica con el fin de mostrar un modelo de seguimiento responsable de las prácticas de autoprotección que deben seguir los estudiantes y profesores de las carreras del área de la salud.
- Mostrar a la Comunidad Académica y principalmente a los otros programas del área de la salud un modelo que busca concientizar a estudiantes,

profesores y demás actores del proceso formativo de la importancia del autocuidado como actividad del contexto general de la Bioseguridad.

## **5. MATERIALES Y METODOS**

### **5.1. Diseño experimental**

Corresponde a un estudio descriptivo de cohorte transversal con resultados evaluados por proporciones, en una población de estudiantes de Bacteriología y docentes del departamento de Microbiología de la Pontificia Universidad Javeriana.

### **5.2. Tamaño de la Muestra**

El muestreo será realizado por conveniencia y corresponde a 210 individuos, distribuidos de la siguiente manera: 169 estudiantes de Bacteriología y 41 docentes del departamento de Microbiología de la Pontificia Universidad Javeriana. Los estudiantes de primer, semestre que se encuentren en proceso de completar el esquema de vacunación, no fueron incluidos en el estudio.

### **5.3. Criterios de inclusión**

Estudiantes pertenecientes a la carrera de Bacteriología y docentes del departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana, que aceptaron participar en el estudio.

### **5.4. Criterios de exclusión**

Estudiantes y profesores que no hayan firmado, previo a la toma de la muestra, el consentimiento informado. Estudiantes menores de edad que no hayan aportado el consentimiento informado firmado por su padre o acudiente, así como el asentimiento correspondiente para el estudio.

### **5.5. Metodología**

#### **5.5.1. Apoyo logístico del trabajo**

Se propuso en el presente proyecto y con el apoyo económico y logístico de los laboratorios *Becton Dickinson*, *Abbott* y el laboratorio

clínico del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) llevar a cabo las siguientes actividades:

### **5.5.2. Convocatoria de los participantes**

Se invitó y difundió la información a los estudiantes de la carrera de Bacteriología y profesores del departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana a participar en las dos jornadas de toma de muestras para la titulación y cuantificación de los Anticuerpos post-vacunales contra el virus de la Hepatitis B. El proceso se efectuó a través del correo electrónico institucional personal, información en pantallas de la Facultad, invitación a través de las reuniones generales con estudiantes de la carrera y de profesores del departamento de Microbiología. Cada participante (estudiante / profesor) firmó el consentimiento informado del estudio. En caso de los estudiantes menores de edad, se solicitó la autorización por escrito de un padre de familia o un acudiente mayor de edad y asentimiento correspondiente. **ANEXOS 1 y 2**

### **5.5.3. Determinación de los niveles séricos de HBs**

Para cumplir con el objetivo general se tomaron muestras de sangre periférica obtenida mediante punción venosa, haciendo uso de los dispositivos para este fin. Se separó y se conservó el suero por congelación a -20C, siguiendo las normas de bioseguridad y calidad pre-analíticas establecidas para este fin. Los Anticuerpos fueron medidos en equipo *ARCHITECT system* mediante técnica de inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas siguiendo las instrucciones dadas por el fabricante y utilizando los controles y normas de calidad establecidas para el producto. Se tomó como reactivo un título igual o superior a 10 mUI/ml.

#### **5.5.4. Registro y análisis de datos**

- Para cumplir con el primer objetivo específico de obtener información sobre el estado de real protección de los participantes se siguió la siguiente metodología:
- Los datos iniciales sobre vacunación, dosis, demográficos y generalidades se registraron en el momento de toma de la muestra
- Los resultados de la titulación de Anticuerpos se incluyeron una vez titulados mediante la metodología descrita. Dichos datos se tabularon y analizaron a través de tablas de Excel simple y se dividieron en 2 grupos: Individuos reactivos (protegidos) con títulos mayores o igual a 10 mUI/mL y no reactivos (no protegidos) con títulos menores a 10 mUI/ml.
- Los resultados se presentan en tablas y gráficos

#### **5.5.5. Procesamiento de muestras**

Se realizó el montaje de la técnica para la determinación de anticuerpos séricos Anti-antígeno de superficie del VHB (Anti-HBs) mediante la tecnología de Abbott para finalmente obtener la validación y reporte de los resultados.

- **Fundamento de la Técnica**

##### ***ARCHITECT system***

Por medio de un inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas se determina cuantitativamente los anticuerpos frente al Antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs), en suero y plasma humanos.

##### **(ANEXO 3)**

ARCHITECT Anti-HBs es un inmunoanálisis de dos pasos, en el primer paso, se combinan la muestra y las micropartículas recubiertas de HBsAg recombinante (rHBsAg), el antígeno presente en la muestra se unirá a las micropartículas de rHBsAg.

En el segundo paso o lavado se añade el conjugado rHBsAg marcado con acridinio, posterior a otro lavado se añaden la solución pre-activadora y activadora y la reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas a la luz (URL), relación que es directamente proporcional a la cantidad de anti-HBs presentes en la muestra.

Si la concentración de anti-HBs en la muestra es igual o superior a 10 mUI/ml, muestra será considerada reactiva, es decir con títulos de anti-HBs protectores.

- **Anti-HBs controles:**

Estos se utilizan para la estimación y precisión del ensayo y la detección de las desviaciones analíticas del sistema, Control negativo, Control positivo 1 y Control positivo 2.

Los controles presentan las concentraciones siguientes:

Control	Color	Concentración (mIU/ml)	Concentración (IU/l)	Intervalo de valores (mIU/ml)
<b>CONTROL -</b>	Incoloro	0	0	0 - 2
<b>CONTROL +1</b>	Azul*	15	15	10 - 20
<b>CONTROL +2</b>	Rojo**	80	80	59,2 - 100,8

\* Colorante: erio Glaucina (Acid Blue No. 9)

\*\* Colorante: rojo de fusina (Red D&C No. 33)

### 5.5.6. Distribución de individuos protegidos

Para cumplir con el segundo objetivo específico consistente en determinar la proporción de individuos protegidos frente a los no protegidos se analizaron los datos tabulados y su distribución dentro de los 2 grupos de titulación mencionados realizándose un cálculo de la distribución por porcentaje y presentando el resultado en gráficos.

Para cumplir con el tercer objetivo específico consistente en la entrega de los resultados a cada uno de los participantes, se reportarán los datos incluyendo la recomendación respectiva según el título de Acs obtenido, según los datos aportados por el laboratorio clínico del HUSI.

Para cumplir con el cuarto objetivo específico, sobre complementar y validar la información ya existente en los archivos de la carrera de Bacteriología, los resultados particulares de los estudiantes serán archivados en las hojas de vida correspondientes, como soporte de los carnets de vacunación suministrados por ellos.

#### **5.5.7. Socialización de resultados**

Para cumplir con los objetivos quinto y sexto de socializar los resultados con la Comunidad Académica, se efectuará mediante tres presentaciones de los resultados en los siguientes espacios durante el II semestres de 2014 (1) Reunión General de Estudiantes de la carrera, (2) Reunión de profesores del Departamento de Microbiología y (3) Comité del programa de Universidad Saludable.

## **6. RESULTADOS:**

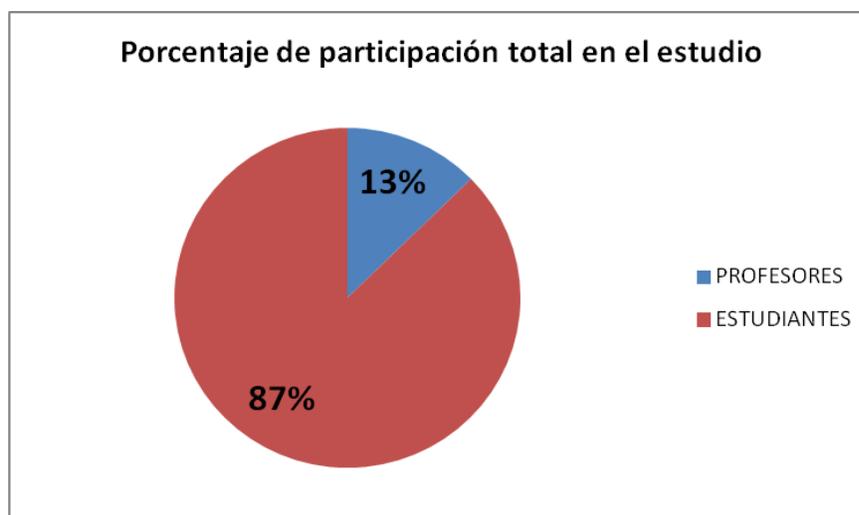
### ***Población participante***

El proceso de difusión empleado logró captar la participación de un 71% del total de los potenciales participantes, observándose un mayor número de participantes dentro del grupo de estudiantes (87%) con respecto al de profesores (13%). Los datos se muestran en la tabla y gráfica 1.

**Tabla 1.** Datos individuos participantes en el estudio.

	<b>POBLACION TOTAL</b>	<b>No. PARTICIPANTES</b>	<b>% PARTICIPACION</b>
<b>PROFESORES</b>	41	19	13%
<b>ESTUDIANTES</b>	169	131	87%
<b>TOTAL</b>	210	150	71%

**Gráfica 1.** Porcentaje de participación total en el estudio.

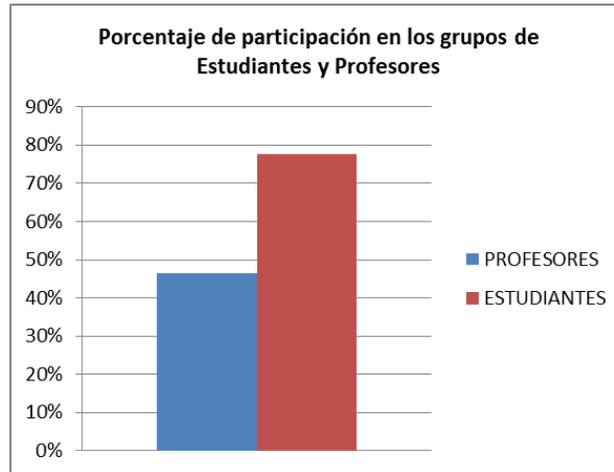


Dentro de cada grupo de individuos invitados a hacer parte del estudio se observó que participó un 78% de los estudiantes y un 46% de los profesores del departamento de Microbiología. Cabe mencionar que la baja participación de los profesores se puede deber a que algunos de los que no participaron, argumentaron que en el pasado se habían cuantificado los títulos de Acs post vacunales anti-HBs, razón por la que decidieron no hacer parte del estudio. Los datos se muestran en la tabla y gráfica 2.

**Tabla 2.** Datos de participación en los grupos de Estudiantes y Profesores

	<b>POBLACION TOTAL INVITADA AL ESTUDIO</b>	<b>No. PARTICIPANTES</b>	<b>% PARTICIPACION</b>
<b>PROFESORES</b>	41	19	46%
<b>ESTUDIANTES</b>	169	131	78%

**Gráfica 2.** Porcentaje de participación en los grupos de Estudiantes y Profesores.

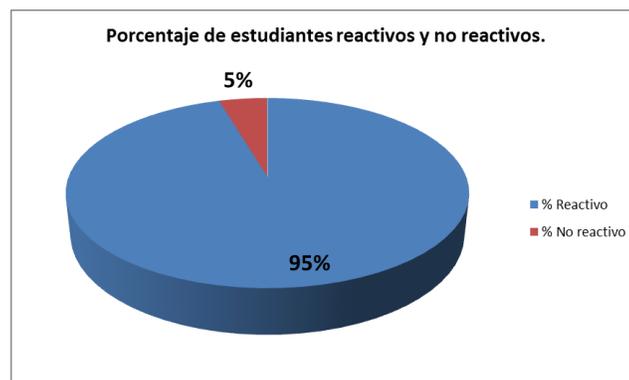


Con respecto a los resultados de laboratorio obtenidos en el grupo de estudiantes se evidencia que el 95% obtuvo títulos protectores (Reactivos, mayores a 10 mUI/ml) y el 5% obtuvo títulos no protectores (No Reactivos, menores a 10 mUI/ml). Los datos se muestran en la tabla y gráfica 3.

**Tabla 3.** Resultados de estudiantes reactivos y no reactivos.

POBLACION	TOTAL PARTICIPANTES	Reactivos	% Reactivo	No reactivos	% No reactivo
ESTUDIANTES	131	125	95%	6	5%

**Gráfica 3.** Porcentaje de estudiantes reactivos y no reactivos.



En cuanto a los resultados de laboratorio obtenidos en el grupo de profesores del departamento de Microbiología, se observa que el 89% obtuvo títulos protectores (Reactivos, mayores a 10 mUI/ml) y el 11% obtuvo títulos no protectores (No Reactivos, menores a 10 mUI/ml). Los datos se muestran en la tabla y gráfica 4.

**Tabla 4.** Resultados de profesores reactivos y no reactivos.

POBLACION	TOTAL PARTICIPANTES	Reactivos	% Reactivo	No reactivos	% No reactivo
PROFESORES	19	17	89%	2	11%

**Gráfica 4.** Porcentaje de profesores reactivos y no reactivos.



Al observar el comportamiento en la población total de participantes se obtuvieron las siguientes proporciones: 95% de los participantes con resultados Reactivos y 5% con resultados No Reactivos. Los datos se muestran en la tabla y gráfica 5.

**Tabla 5.** Resultados de Reactivos y No Reactivos en la población total de participantes.

POBLACION	% Reactivo	% No reactivo
PARTICIPANTES	95%	5%

**Gráfica 5.** Porcentaje de Reactivos y No Reactivos en la población total de participantes.

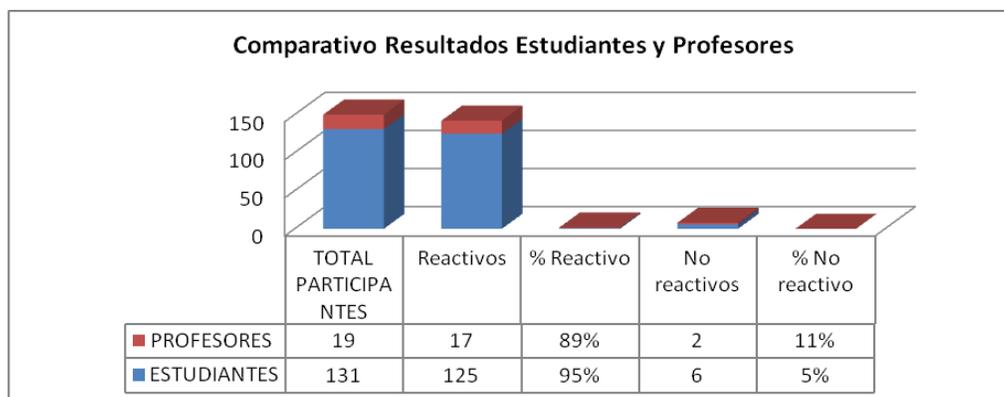


En resumen, en la tabla y gráfica 6 se muestra un comparativo entre los dos grupos de estudio (estudiantes y profesores).

**Tabla 6.** Datos comparativo Resultados Estudiantes y Profesores

POBLACION	TOTAL PARTICIPANTES	Reactivos	% Reactivo	No reactivos	% No reactivo
ESTUDIANTES	131	125	95%	6	5%
PROFESORES	19	17	89%	2	11%

**Gráfica 6.** Comparativo Resultados Estudiantes y Profesores



## 7. DISCUSIÓN

El personal de salud está enfrentado a diferentes riesgos por exposición a accidentes con material cortopunzante. Un gran número de los accidentes laborales notificados en el área de la salud, tienen relación con fluidos corporales contaminados, pues el método mas eficiente de trasmisión de diferentes infecciones es el que se da por medio de punciones con agujas. (Vallaroel, 2012, CDC, 2013)

De acuerdo con la Red de Informacion para la Prevencion de Exposiciones (Exposure Prevention Information Network, EPINet), creada en 1991 en Estados Unidos con el objetivo de facilitar el reporte y la recolección de los datos de los accidentes con material cortopunzante, se reporta que en un hospital promedio, los trabajadores sufren aproximadamente 30 lesiones por punciones al año, según lo indican Diaz, R y Prieto, V 2012 en su estudio acerca del reporte de accidentes, incidentes y lesiones, una necesidad en el sector salud.

El peligro por la ocurrencia de lesiones resulta alto, dado el tipo de exposición al que están sometidos los trabajadores de la salud, lo cual enfatiza la necesidad de establecer intervenciones que mejoren su seguridad ocupacional. Entre ellas se plantea el uso de Elementos de Protección Personal; la eliminación del reencapuchado de las agujas y la disposición de estas en recipientes rígidos, diseñados para este fin, inmediatamente después de su uso, el cumplimiento del esquema de vacunación anti hepatitis B con las tres dosis, la utilización de dispositivos de seguridad; la vigilancia de los accidentes, incidentes y lesiones por exposición a sangre, otros fluidos corporales y objetos cortopunzantes; y la socialización de documentos legislativos y técnicos/normativos que promuevan prácticas laborales seguras.

La incidencia de accidentes, incidentes y lesiones con material cortopunzante, sangre y otros fluidos corporales genera un riesgo frecuente en los trabajadores de la salud al no existir una cultura de prevención hacia este problema, lo cual ha sido motivo de preocupación y debido a esto se vio la importancia en este estudio, de enfatizar en el cuidado y la protección personal frente al riesgo biológico que se

presenta a nivel profesional en el laboratorio clínico, así como en las prácticas estudiantiles, ya que históricamente la hepatitis B ha sido el patógeno más importante relacionado con la exposición ocupacional (Villaroel, 2012, Junco, Prieto, 2012).

Al lograr captar el 71% de participación total, de la población invitada a ser parte del estudio, se observa una baja participación de los docentes del Departamento de Microbiología en comparación con los estudiantes de la carrera de Bacteriología de la Pontificia Universidad Javeriana. Así se cuenta con un resultado previo de Acs post vacunales, esta titulación puede resultar muy útil, pues con el tiempo hay una disminución de los títulos de anticuerpos en individuos que años atrás han recibido la vacuna, la persistencia de los niveles de anti-HBs detectables varía según la edad de la vacunación y con una dosis de refuerzo se pueden aumentar los títulos significativamente (CDC,2013)

Dentro de la población de estudiantes y profesores que aceptó participar, se observó un porcentaje de 95% y 89% respectivamente, de individuos con títulos protectores (Reactivos, mayores a 10 mUI/ml), lo cual indica que se han seguido de manera importante las recomendaciones para la protección frente al riesgo de infección por virus de la hepatitis B, demostrando una mayor apropiación de la cultura de la bioseguridad y el autocuidado. Cabe destacar que es muy importante seguir trabajando en este sentido, enfocándose de manera importante en los primeros semestres del plan de estudios de los estudiantes, pues según Villarroel et al., 2012 se destaca que la escasa experiencia en la práctica clínica, el poco desarrollo de habilidades manuales, la existencia de brechas de conocimiento en temática sanitaria, la escasa conciencia que pueden tener los estudiantes sobre el riesgo de accidentes con material cortopunzante y el nivel de conocimiento en general con el tema de bioseguridad, se relaciona directamente con un mayor riesgo de experimentar accidentes.

En un estudio realizado en el Centro de Genética y Biotecnología de la Habana por González, A y colaboradores, acerca de la durabilidad de la respuesta inmune anti hepatitis B en trabajadores de la salud peruanos, se encontró que los valores de sero-protección e hiper-respuesta en los menores de 40 años fueron superiores a los obtenidos en mayores de 40, con esto corroboran que las personas menores de 40 años en general, y en particular las mujeres, tienen respuestas superiores frente a esta vacuna, así como en términos de eficiencia inmunológica en general (Griego et al., 2000). En este sentido sería interesante en un futuro estudio con los grupos de estudiantes y profesores, realizar la correlación de la edad de los participantes con los títulos protectores post vacunales obtenidos.

A pesar del nivel de efectividad de la vacunación, se encontró un porcentaje del 5% en el grupo de estudiantes y de 11% en el grupo de profesores, que presentaron títulos no protectores (No reactivos ó menores a 10 mUI/ml). Este resultado puede estar asociado al tiempo transcurrido desde que se aplicó el esquema completo de vacunación, pues a mayor tiempo de aplicación de las tres dosis de la vacuna, hay menor protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B, como lo evidenció Siachoque, e Ibáñez M, en un estudio similar realizado en trabajadores de la salud, en el Instituto de Medicina Legal en Colombia en el año 2007, se encontró una cifra importante de no protección en individuos que se habían aplicado el esquema completo de vacunación años atrás, lo cual se relacionó con factores como; el tiempo desde que fue aplicada la última dosis de la vacuna, la edad, el género, el tabaquismo y la obesidad. (Siachoque, 2007)

Cabe destacar que el porcentaje de profesores con títulos no protectores (11%) es aparentemente mucho más alto con respecto al observado en el grupo de estudiantes (5%), lo cual se explica en parte por la baja participación de este primer grupo en el estudio comparada con la del segundo. Otra razón para la obtención de este resultado en el grupo de profesores, puede estar relacionada con el tiempo transcurrido desde la aplicación de la última dosis del esquema completo de vacunación hasta el momento de la titulación, que puede ser mayor

con respecto al de los estudiantes. Este aspecto puede influir significativamente en la disminución de los títulos de anticuerpos anti-HBs.

Según un estudio al respecto los títulos no protectores en una población, luego de haber aplicado el esquema completo de vacunación, pueden estar asociados a factores genéticos o la existencia de inmunodeficiencias. Posiblemente los individuos no respondedores, en este estudio, pudieron haber desarrollado inmunidad celular sin respuesta humoral, dado que la respuesta humoral solo se desarrolla tras la dosis de refuerzo; debido a que esta eleva significativamente los títulos de anti-HBs. (Pallas et al., 2000)

En la totalidad de participantes del estudio (estudiantes y profesores), se observó una excelente respuesta de los individuos frente a la vacunación, obteniendo un 95% de participantes con resultados reactivos y un 5% con resultados no reactivos. Es muy importante seguir adecuadamente las recomendaciones para la vacunación, pues un factor que puede afectar el resultado de los títulos protectores en los individuos, es el inadecuado uso del esquema, tanto en la cantidad de dosis aplicadas como en los intervalos de tiempo transcurrido entre una y otra dosis, como lo evidencia un estudio realizado por Marocho, L y colaboradores en 2004, donde se evidenció el efecto protector de la vacuna contra la hepatitis B siguiendo tres esquemas de inmunización, obteniendo un 100% de seroprotección en la población a la cual se le hizo seguimiento de la aplicación del esquema completo. Los individuos que inician el esquema convencional de inmunización contra la hepatitis B y no lo concluyen, posiblemente por el largo tiempo que transcurre hasta la recepción de la tercera dosis de la vacuna (dosis protectora), los lleva a obtener resultados no reactivos. (Marocho et al., 2006)

Siguiendo el Anexo Técnico de Vacunación en los trabajadores expuestos a los agentes biológicos en la prestación de servicios de salud humana, del Ministerio de Protección Social y la Pontificia Universidad Javeriana, se recomienda aplicar el esquema completo previo a la exposición con fluidos corporales humanos, con

tres dosis intramusculares, con intervalos de cuatro semanas entre la primera y segunda dosis y seis meses entre la primera y la tercera dosis (0-1-6). En caso de perder el esquema debe reiniciarse. Algunos estudios con seguimiento a largo plazo han indicado que un plan de vacunación de tres dosis proporciona inmunidad contra la infección por el VHB hasta por 15 años. Los individuos no respondedores a una primera dosis de vacunas aplicadas con los intervalos establecidos y asegurando el adecuado procedimiento, pueden aplicarse un segundo esquema completo, si después de este esquema no se logra la seroconversión puede clasificarse como no respondedor y es susceptible de adquirir la enfermedad frente a una exposición con riesgo y debe manejarse como tal. (MPS, 2009, Poorolajal et al., 2010). La población no respondedora del presente estudio podría seguir las indicaciones dadas anteriormente, y evaluarse cada caso como tal.

## **8. CONCLUSIONES**

- Al cuantificar los niveles séricos de anticuerpos post-vacunales Anti-Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (Ac anti-HBs), en los estudiantes de la carrera de Bacteriología y el grupo de profesores del departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana, se obtuvo información documentada del nivel de protección de la población estudio.
- Determinando la proporción de individuos protegidos frente a los no protegidos en los estudiantes participantes de la carrera de Bacteriología y el grupo de profesores del departamento de Microbiología de la Pontificia Universidad Javeriana se logró identificar un alto porcentaje de protección en la población total.
- Cada estudiante y docente que hizo parte del estudio obtuvo los resultados de la cuantificación de los anticuerpos post-vacunales, anti-antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Anti-HBs), recibiendo

recomendaciones de la aplicación del refuerzo correspondiente de la vacuna en los casos de individuos no protegidos.

- La información ya existente en los archivos de la carrera de Bacteriología con respecto a los documentos solicitados a los estudiantes se logró completar, verificando de esta forma el cumplimiento del esquema de vacunación apropiado.
- La Comunidad Académica por medio de la socialización de los resultados, obtuvo un modelo de seguimiento responsable de las prácticas de autoprotección que deben seguir los estudiantes y profesores de las carreras del área de la salud.

## **9. RECOMENDACIONES**

- Informar a los individuos no protegidos la importancia del refuerzo y realizar un seguimiento de cada caso.
- Trasmitir el modelo de seguimiento responsable de las prácticas de autoprotección a los neojaverianos y personal docente que llegue a ser parte de la Comunidad Educativa en un futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ardila, A. & Muñoz, A. Bioseguridad con énfasis en contaminantes biológicos en trabajadores de la salud. *Ciência e Saúde Coletiva*. (2009); 14(6): 2135-2141.
2. Baghianimoghadama, M., Mahmood, S., & Hossein, H. Immunity to hepatitis B vaccine among health care workers. *Vaccine*. (2011); 29: 2727–29.
3. Balanzó, J. & Enriquez, J. Avances en patología digestiva 3 Hepatitis B. 1ª ed. Barcelona: ICG Marge. (2007)
4. Bertoletti A, Gehring A. The immune response during hepatitis B virus infection. *Journal of General Virology*. 2006; 87: 1439–1449
5. Block, T., Guo, H., & Guo, J. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clinics in Liver Disease*. ( 2008); 11(4): 685-706.
6. Center for Disease Control and Prevention. (2013). *CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management*. (10). Recuperado de: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6210.pdf>
7. Chisari, F., Isogawa, M., & Wieland, S. Pathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *Pathologie Biologie*. ( 2010); 58(4): 258-66.
8. Colombia. Ministerio de protección social. 289 de 2009. Abril 8 de 2010. Anexo técnico vacunación en los trabajadores expuestos a los agentes biológicos en la prestación de servicios de salud humana.
9. Crawford, J. El hígado y las vías biliares. En J. Crawford. *Patología estructural y funcional*. 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008. 881-941.
10. Dienstag, J. Hepatitis vírica aguda. En Dienstag J. *Harrison Principios de medicina interna*. México: McGraw Hill; 2008. p1932-1936.
11. Gara N, Abdalla A, Rivera EM, et al. Durability of antibody response following hepatitis B vaccination in healthcare workers vaccinated as adults. *Hepatology* 2012;56:S1:A905.

12. Gerlich, W. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology Journal*. (2013); 10(239).
13. Griego Gonzalez et al., durabilidad de la respuesta immune antihepatitis B en trabajadores de la salud peruanos con 6 años de vacunados. *Revista cubana de investigación biomédica* 2000; 19(1): 50-7
14. Han Q, Zhang C, Zhang J, Tian Z. The role of innate immunity in HBV infection. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 23–38
15. Janahi, E. Prevalence and Risk Factors of Hepatitis B Virus Infection in Bahrain, 2000 through 2010. *Plos one*. (2014); 09(2).
16. Junco R, Prieto V, Reporte de accidentes, incidentes y lesiones, una necesidad en el sector salud. *Revista cubana de higiene y epidemiología* 2012; 50 (3): 420-424
17. Liaw, Y., & Chu, Ch. Hepatitis B virus infection. *The lancet*. (2009); 373: 582-592.
18. Marocho Luis et al., efecto protector de una vacuna recombinante contra la hepatitis B siguiendo tres esquemas de inmunización Lima Perú 2004. *Anales de la facultad de medicina* 2006; 67(1).
19. Marques da Costa. F., Eleutério de Barros. A., Martins. L., Dos Santos. N., De Pinho Veloso. D., Soares Magalhães. V., & Conceição Ferreira, R. ¿La vacunación contra hepatitis B es una realidad entre trabajadores de la Atención Primaria de Salud?. *Latino-Am. Enfermagem*. (2013); 21(1).
20. Martinez JA, Pumarola T. Viriasis nosocomiales. Virus de la hepatitis, herpesvirus y virus de la gripe. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:471-9.
21. Meléndez, C, Sotelo, B., Barrios M., & Meléndez J. Risk factors and seroprevalence of viral markers of hepatitis B (VHB) and hepatitis C (VHC) in high risk groups in Chiapas. *Medwave*. (2011) ;11(10): e5188.
22. Michel, M., & Loirat, D. DNA Vaccines for prophylactic or Therapeutic Immunization against Hepatitis B. *Intervirology*. (2001); 44(2): 78-87.
23. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people

- who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet*, 13-19 August 2011;378(9791):571-583 doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0
24. Norkin, L. *Virology molecular biology and pathogenesis*. Canadá: ASM press; (2010).
  25. Pallás J et al. Vacunación de la hepatitis B. Indicaciones del test serológico postvacunal y la dosis de refuerzo. *Revista española de salud pública* (2000); 74: 475-482
  26. Pedrosa, P & Cardoso, T. Viral infections in workers in hospital and research laboratory settings: a comparative review of infection modes and respective biosafety aspects. *International Journal of Infection Diseases*. (2011); 15(6): 366-376.
  27. Poorolajal J et al,. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. (2010) Recuperado de : <http://www.update-software.com//BCP/WileyPDF/EN/CD008256.pdf>
  28. Rabinovich, G. *Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina*. 1ª Ed. Buenos aires: Editorial médica panamericana.(2004).
  29. Rios, O. W., Restrepo, J., Cortés, F., Correa, G., & Navas, M. Infección oculta por el virus de la hepatitis B aspectos clínicos epidemiológicos y moleculares. *Acta Médica Colombiana*. (2013); 38(3): 143-53.
  30. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002; 4: 829-835.
  31. Salomón, R, & Salomón, M. *Temas de gastroenterología*. Venezuela: Campos A; (2000).
  32. Shors, T. *Virus Estudio molecular con orientación clínica*. Madrid: Editorial médica panamericana; (2009).
  33. Siachoque, H., Ibáñez M. Inmunogenicidad de una vacuna recombinante anti-HBs en trabajadores de la salud, del Instituto de Medicina Legal de Colombia. *Colombia Médica* (2007); 38 (4): 375-381.
  34. Villarroel, J., Bustamante C, Manríquez I, Bertoglia P, Mora M, Galarce N. Exposición laboral a fluidos corporales de riesgo en el Hospital Clínico Félix

- Bulnes Cerda durante 11 años de estudio. *Revista Chilena de Infectología*. (2012); 29 (3): 255-262.
35. Vildozola g, Herman. Vacunación contra Hepatitis B: veinte años después. *Revista de gastroenterología del Perú*. (2007); 27(1).
36. World Health Organ. (2009). *Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire* (40). Recuperado de : [http://www.who.int/immunization/documents/WER\\_40\\_Hepatitis\\_B\\_Position\\_Paper\\_2\\_Oct\\_09\\_ES.pdf](http://www.who.int/immunization/documents/WER_40_Hepatitis_B_Position_Paper_2_Oct_09_ES.pdf)
37. World Health Organ. (2010). *At last a global response to viral hepatitis*. (88) recuperado de: <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/11/10-011110.pdf?ua=1>
38. World Health Organ. (2012). *Hepatitis B*. (204). Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>
39. World Health Organ. (2012). *Prevención y control de las hepatitis virales*. Recuperado de : [http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP\\_Framework\\_Es.pdf](http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_Framework_Es.pdf)
40. Wu, T., Chen, M., Ou, S., Cheng, T., Zhang, J., & Xia, N. Immune Response Induced by a Different Combined Immunization of HBsAg Vaccine. *Intervirology*. (2007); (50): 336-340.

## Anexo. 1

### Consentimiento informado

**Proyecto:** *“Determinación de los niveles séricos de anticuerpos protectores post-vacunales (anti-HBs) frente a la infección con el virus de la Hepatitis B (VHB), en los estudiantes y en el grupo de profesores que participan en la carrera de Bacteriología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana”.*

**Responsable del proyecto:** Diana Patiño C., MSc. Directora de carrera de Bacteriología Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana.

Apreciado estudiante / profesor:

Queremos invitarlo a participar voluntariamente en el proyecto de investigación titulado: *“Determinación de los niveles séricos de anticuerpos protectores post-vacunales (anti-HBs) frente a la infección con el virus de la Hepatitis B (VHB), en los estudiantes y en el grupo de profesores que participan en la carrera de Bacteriología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana”.*

**Justificación:** Dado que el Bacteriólogo en su quehacer en el laboratorio clínico se ve expuesto a diferentes tipos de riesgos, entre ellos el biológico, se hace necesario que salvaguarde su salud haciendo uso de los Elementos de Protección Personal-EPP (bata, gafas, tapabocas, gorro, guantes, etc); así como, mediante la aplicación de los esquemas de vacunación recomendados para el personal del laboratorio clínico (Hepatitis B, DPT y fiebre amarilla). Este propósito es igualmente válido para los estudiantes y docentes de la carrera de Bacteriología que se ven expuestos a los mismos riesgos en las prácticas académicas y formativas del plan de estudios. Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, el individuo que se ha aplicado el esquema completo de vacunación para la hepatitis B, debería confirmar si ha desarrollado los anticuerpos que lo protejan de un posible accidente con riesgo biológico al cual se ve expuesto en su labor; para que, en caso de no haber desarrollado los niveles de anticuerpos protectores necesarios, se aplique el refuerzo correspondiente de la vacuna.

En este documento que le entregaremos encontrará la información necesaria para que usted pueda decidir libremente si desea participar o no en este estudio. Le solicitamos el favor de leer cuidadosamente este documento y en caso de tener dudas hacer todas las preguntas que estime convenientes antes de informarnos su decisión.

¿Qué deseamos hacer?

- Obtener información documentada sobre el estado real de protección frente a la Hepatitis B de los estudiantes de la carrera y grupo de profesores, que participan en el área clínica del plan de estudios, mediante el análisis de los resultados de la cuantificación de los niveles séricos de anticuerpos post-vacunales.
- Informar a los estudiantes y profesores participantes del estudio los resultados de la cuantificación de los anticuerpos post-vacunales, anti-antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Anti-HBs), y

recomendar en los casos que lo amerite (individuos no protegidos) la aplicación del refuerzo correspondiente de la vacuna.

- Socializar los resultados del estudio en un medio de divulgación científica nacional (conservando la confidencialidad de los datos personales de los participantes).

¿Cómo haremos el estudio y cómo sería su participación en él? Para poder realizar el estudio deseamos hacer lo siguiente:

- a) A todos los individuos participantes (250 estudiantes y 50 profesores) les tomaremos una muestra de sangre periférica con una punción de la vena del antebrazo para obtener una muestra de suero y realizar la medición de niveles de anticuerpos (Anti-HBs), propuesta en este estudio.
- b) En caso de ser necesario repetir la toma de sangre, usted será informado y podrá libremente tomar una decisión al respecto.
- c) La muestra de sangre periférica total que se le tome, se manejará de la siguiente manera: Se obtendrá una muestra de suero que será almacenada en condiciones de congelación, con el único propósito de repetir la medición en caso de requerirse. La otra parte de la muestra (coágulo con células sanguíneas) será descartada según normatividad vigente de manejo de residuos hospitalarios.
- d) La toma de esta muestra no representa ningún riesgo para su integridad física siendo el único efecto probable la aparición de un hematoma en el sitio de la punción venosa.
- e) Los materiales y dispositivos (como tubo y aguja) utilizados para la toma de muestra de sangre son estériles y desechables, los cuales se descartarán debidamente una vez sea tomada la muestra de cada participante del estudio.
- f) Las muestras se manejarán de acuerdo a las normas vigentes para investigación y no se utilizarán con fines comerciales.
- g) Los resultados obtenidos en el estudio (niveles séricos de anticuerpos post-vacunales, anti-antígeno de superficie del virus de la hepatitis B -Anti-HBs) les serán entregados personalmente y no serán divulgados a su nombre sin una autorización escrita de su parte.
- h) Un duplicado de este documento quedará en su poder o el de su representante legal.
- i) El archivo de las muestras y de la información de ellas obtenida, se guardará con la adecuada custodia y privacidad.

**Vigencia Consentimiento informado:** Las fechas en las cuales se aprueba el uso de este consentimiento es desde junio del 2013 a junio del 2014.

#### **Beneficios de su participación en el estudio:**

- a) El examen de laboratorio realizado con su muestra de sangre, para determinar los niveles séricos de anticuerpos post-vacunales anti-antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Anti-HBs), se realizará de forma gratuita.
- b) Se le hará entrega del reporte de los resultados en forma impresa.
- c) Dependiendo de los resultados obtenidos, en los casos en que el participante tenga un valor inferior al nivel de anticuerpos considerado como protector, se le entregará por escrito una recomendación para que se aplique el refuerzo correspondiente de la vacuna de Hepatitis B
- d) Usted, en caso de aceptar participar en este estudio, hará parte activa, como miembro comprometido de la Comunidad Académica de la PUJ, del Proyecto de Bioseguridad y Autocuidado que viene liderando la carrera de Bacteriología desde hace más de 5 años, mediante el cual ha buscado concientizar a los estudiantes, profesores y demás personal de apoyo sobre la importancia de la bioseguridad, entendida como el conjunto de medidas preventivas destinadas a mantener el control de factores de riesgos procedentes de agentes biológicos, físicos o químicos.

**Derechos de los participantes:** su participación es completamente libre, voluntaria y gratuita. Si usted decide rechazar esta invitación a participar ó retirarse voluntariamente del estudio en cualquier momento podrá hacerlo, se le solicita muy comedidamente que lo haga mediante comunicación escrita a la Dirección de carrera de Bacteriología. Su retiro del estudio no tendrá ninguna implicación académica (para los estudiantes), laboral (para los profesores), personal o de otra índole. Toda la información personal suya será guardada en forma confidencial y anónima. Sólo el personal a cargo del estudio podrá tener acceso a sus datos personales.

La Persona que puede darle información adicional, si usted ahora ó en cualquier otro momento desea hacer una consulta sobre el estudio es:

- Diana Patiño C, Teléfono: 320-83-20, Extensión 4057/58, Bogotá D.C.
- Cargo: Directora de la Carrera de Bacteriología de la PUJ.
- e-mail: [dpatino@javeriana.edu.co](mailto:dpatino@javeriana.edu.co)

**Protección de sus derechos y seguridad:** Para garantizar la protección de los derechos y seguridad suyos, este estudio fue revisado y aprobado por la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI).

## ANEXO 2

### Declaración de Consentimiento Informado

**Proyecto:** *“Determinación de los niveles séricos de anticuerpos protectores post-vacunales (anti-HBs) frente a la infección con el virus de la Hepatitis B (VHB), en los estudiantes y en el grupo de profesores que participan en la carrera de Bacteriología de la Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana”.*

**Responsable del proyecto:** Diana Patiño C., MSc. Directora de la carrera de Bacteriología Facultad de Ciencias de la Pontificia Universidad Javeriana.

**Si usted autoriza su participación en este estudio, por favor complete los siguientes datos y conserve una copia de este documento.**

Yo, \_\_\_\_\_

(Nombre completo de la persona MAYOR DE EDAD que otorga el consentimiento)

Declaro que he leído detalladamente los objetivos, los procedimientos y todos los aspectos relacionados con este estudio y que tuve la posibilidad de hacer preguntas para aclarar mis dudas.

Acepto voluntariamente mi participación en el estudio.

\_\_\_\_\_

Firma de participante

Cédula de Ciudadanía No. \_\_\_\_\_ de: \_\_\_\_\_

Fecha: Día (\_\_\_\_\_) Mes (\_\_\_\_\_)

Año (\_\_\_\_\_)

**Testigo 1**

Nombre: ALIX MARCELA ALAYÓN LEGUIZAMO

Firma: \_\_\_\_\_

CC: 52.898.791

Relación con el participante: COMPAÑERAS DE CARRERA CARRERA

Dirección de Residencia: CALLE 50 C 13 A 28  
30

Fecha: \_\_\_\_\_

**Testigo 2**

Nombre: KATERINE PARDO GAMBOA

Firma: \_\_\_\_\_

CC: 1014192493

Relación con el participante: COMPAÑERAS DE

Dirección de Residencia: CALLE 64 F 74 B

Fecha: \_\_\_\_\_

## FORMA DE ASENTIMIENTO

**Se debe diligenciar en caso que el estudiante sea MENOR DE EDAD**

Yo, \_\_\_\_\_

(Nombre completo del padre de familia o acudiente mayor de edad que otorga el consentimiento)

Declaro que he leído detalladamente los objetivos, los procedimientos y todos los aspectos relacionados con este estudio y que tuve la posibilidad de hacer preguntas para aclarar mis dudas.

Acepto voluntariamente la participación en el estudio de:

\_\_\_\_\_

(Nombre completo del estudiante menor de edad)

Identificado con la tarjeta de Identidad No. \_\_\_\_\_ de: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma del padre de familia o acudiente mayor de edad

Identificado con la Cédula de Ciudadanía No. \_\_\_\_\_ de: \_\_\_\_\_

Fecha: Día (\_\_\_\_) Mes (\_\_\_\_) Año (\_\_\_\_)

\_\_\_\_\_

Firma del estudiante menor de edad

**Testigo 1**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

CC: \_\_\_\_\_

Relación con el participante: \_\_\_\_\_

Dirección de Residencia: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Testigo 2**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

CC: \_\_\_\_\_

Relación con el participante: \_\_\_\_\_

Dirección de Residencia: \_\_\_\_\_

**ARCHITECT**

SYSTEM

**es**

Anti-HBs

REF 7C18

G2-7535/R09

**B7C183**

Consulte las modificaciones marcadas  
Revisado en abril de 2012

# Anti-HBs

Si desea asistencia técnica, póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en [www.abbottdiagnostics.com](http://www.abbottdiagnostics.com)

Lea atentamente estas instrucciones de uso antes de utilizar este producto. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

## Símbolos utilizados

**REF**

Número de referencia

**REPLACEMENT CAPS**

Tapones para los reactivos

**IVD**Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*

Fecha de caducidad



Almacénesse entre 2 °C y 8 °C

**SN**

Número de serie



Precaución

**REAGENT LOT**

Lote de reactivos



Fabricante

**CONTROL NO.**

Número de control

**LOT**

Número de lote

**REACTION VESSELS**

Cubetas de reacción



Consulte las instrucciones de uso

**SAMPLE CUPS**

Copas de muestra

**SEPTUM**

Septos (tapones de protección)

**CONTAINS: AZIDE**

Contiene azida sódica. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.

Si desea una explicación más detallada sobre los símbolos utilizados para cada componente, consulte el apartado **REACTIVOS**.

## NOMBRE

ARCHITECT Anti-HBs

## FINALIDAD DE USO

ARCHITECT Anti-HBs es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la determinación cuantitativa de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs) en suero y plasma humanos.

## RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

El ensayo ARCHITECT Anti-HBs determina la concentración de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs) presente en suero y plasma humanos.

Los ensayos de anti-HBs se utilizan con frecuencia para hacer un seguimiento de la efectividad de la vacunación frente a la hepatitis B. Se ha comprobado la importancia que tiene la presencia de anti-HBs, ya que protege frente a una infección por el virus de la hepatitis B (VHB).<sup>1</sup> Se ha demostrado en numerosos estudios la efectividad de la vacuna frente a la hepatitis B con el fin de estimular el sistema inmunitario para producir anticuerpos anti-HBs y prevenir así una infección por el VHB.<sup>2-4</sup>

Los ensayos para detectar el anti-HBs se utilizan también para hacer un seguimiento de la convalecencia y la recuperación de individuos infectados por el VHB. La presencia de anti-HBs después de una infección aguda por el VHB y la ausencia de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) pueden ser indicadores útiles de la curación de la enfermedad. La detección de anti-HBs en un individuo asintomático puede indicar una exposición previa al VHB.

Las muestras con concentraciones de anti-HBs inferiores a 10,0 mIU/ml se consideran no reactivas según el ensayo ARCHITECT Anti-HBs. Las muestras con concentraciones de anti-HBs iguales o superiores a 10,0 mIU/ml se consideran reactivas.

## PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

ARCHITECT Anti-HBs es un inmunoanálisis de 2 pasos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la determinación cuantitativa de anti-HBs en suero y plasma humanos.

En el primer paso, se combinan la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de HBsAg recombinante (rHBsAg). El anti-HBs presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de rHBsAg. Después del lavado, ya en el segundo paso, se añade el conjugado de rHBsAg marcado con acridinio. Las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de lavado y la reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de anti-HBs presente en la muestra y las URL detectadas por el conjunto óptico del ARCHITECT *i*\* System.

La concentración de anti-HBs presente en la muestra se determina mediante una curva de calibración del ensayo ARCHITECT Anti-HBs generada previamente. Si la concentración de la muestra es igual o superior a 10,0 mIU/ml, la muestra se considera reactiva para el anti-HBs.

Si desea más información sobre el sistema y la tecnología del ensayo, consulte el capítulo 3 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.

\**i* = inmunoanálisis

## REACTIVOS

### Equipo de reactivos, 100/500 tests

**NOTA:** algunas presentaciones del equipo de reactivos no se encuentran disponibles en todos los países, ni para su uso con todos los ARCHITECT *i* Systems. Póngase en contacto con su distribuidor local de Abbott.

ARCHITECT Anti-HBs Reagent Kit (7C18) [equipo de reactivos]

- **MICROPARTÍCULAS** 1 ó 4 frascos (4,56 ml en el frasco de 100 ensayos/16,80 ml en el frasco de 500 ensayos) de micropartículas recubiertas de antígeno (subtipos *ad* y *ay*) de superficie (*E. coli*, recombinante) del virus de la hepatitis B en tampón TRIS con estabilizantes proteínicos. Concentración mínima: 0,125% de partículas sólidas. Conservantes: azida sódica y agentes antimicrobianos.

- **CONJUGATE** 1 ó 4 frascos (5,9 ml en el frasco de 100 ensayos/ 26,3 ml en el frasco de 500 ensayos) de conjugado de antígeno (subtipos *ad* y *ay*) de superficie (*E. coli*, recombinante) del virus de la hepatitis B marcado con acridinio en tampón MES con estabilizantes proteínicos (plasma bovino y humano). Concentración mínima: 0,10 µg/ml. Conservantes: azida sódica y agentes antimicrobianos.

### Diluyente de ensayo

ARCHITECT *i* Multi-Assay Manual Diluent (7D82-50) [diluyente manual multiensayo]

- **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT** 1 frasco (100 ml) de diluyente manual multiensayo ARCHITECT *i* que contiene solución salina en tampón fosfato. Conservante: agente antimicrobiano.

### Otros reactivos

ARCHITECT *i* Pre-Trigger Solution (solución preactivadora)

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Solución preactivadora que contiene 1,32% (p./v.) de peróxido de hidrógeno.

ARCHITECT *i* Trigger Solution (solución activadora)

- **TRIGGER SOLUTION** Solución activadora que contiene hidróxido de sodio 0,35 N.

ARCHITECT *i* Wash Buffer (tampón de lavado)

- **WASH BUFFER** Tampón de lavado que contiene solución salina en tampón fosfato. Conservantes: agentes antimicrobianos.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### • **IVD**

- Para uso en diagnóstico *in vitro*

Lea atentamente estas instrucciones de uso antes de utilizar este producto. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados de este ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

### Precauciones de seguridad



- **ATENCIÓN:** este producto contiene componentes de origen humano o potencialmente infecciosos. Consulte el apartado **REACTIVOS** de estas instrucciones de uso. Al no existir métodos de análisis que garanticen la inocuidad de materiales de origen humano o de microorganismos inactivados, todos los materiales de origen humano se deben considerar potencialmente infecciosos. Se recomienda manejar estos reactivos y las muestras de origen humano de acuerdo con las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens".<sup>5</sup> En el caso de materiales que contengan o pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2"<sup>6</sup> u otras normativas equivalentes.<sup>7,8</sup>
- El plasma humano utilizado en el conjugado no presenta reactividad para el HBsAg, ni para el antígeno del VIH-1 o el RNA del VIH-1, ni reactividad de anticuerpos anti-VHC, anti-VIH-1/VIH-1 ni anti-HBs.
- Este producto contiene azida sódica; para una enumeración más detallada, consulte el apartado **REACTIVOS**. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. Elimine los residuos del producto y sus recipientes con todas las precauciones posibles.
- Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web [www.abbottdiagnostics.com](http://www.abbottdiagnostics.com) o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.
- Si desea más información sobre la eliminación correcta de la azida sódica y las precauciones de seguridad durante el funcionamiento del sistema, consulte el capítulo 8 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.

### Precauciones de manejo

- No utilice los equipos de reactivos transcurrida la fecha de caducidad.
- **No mezcle entre sí reactivos ni del mismo equipo ni de equipos diferentes.**
- Antes de cargar el equipo de reactivos ARCHITECT Anti-HBs en el sistema por primera vez, mueva suavemente el frasco de micropartículas para resuspender las micropartículas que se hayan asentado durante el transporte. Si desea más información sobre cómo mezclar las micropartículas, consulte el apartado **PROCEDIMIENTO**, subtítulo **Procedimiento del ensayo**, de estas instrucciones de uso.

- Se DEBEN utilizar septos (tapones de protección) para evitar la evaporación y la contaminación de los reactivos y para asegurar su buen estado. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados de este ensayo si no se manejan los septos según las instrucciones indicadas en estas instrucciones de uso.
- Para evitar la contaminación, utilice guantes limpios cuando coloque un septo en un frasco de reactivo destapado.
- Una vez que haya colocado un septo en un frasco de reactivo abierto, no invierta el frasco, ya que el reactivo se puede derramar y esto podría afectar a los resultados del ensayo.
- Con el tiempo, los residuos líquidos se pueden secar en la superficie del septo. Generalmente se trata de sales secas que no ejercen ningún efecto sobre el funcionamiento del ensayo.
- Si desea más información sobre las precauciones de manipulación durante el funcionamiento del sistema, consulte el capítulo 7 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.

#### Almacenamiento

- 
- 2°C - 8°C El equipo de reactivos, los calibradores y los controles ARCHITECT Anti-HBs se deben almacenar a una temperatura entre 2 °C y 8 °C en posición vertical, y se pueden utilizar inmediatamente después de sacarlos del refrigerador.
  - Si se almacenan y se manejan según las instrucciones, los reactivos se mantienen estables hasta la fecha de caducidad.
  - El equipo de reactivos ARCHITECT Anti-HBs se puede almacenar en el ARCHITECT *i* System durante un máximo de 30 días. Transcurrido este período de tiempo, el equipo de reactivos se debe desechar. Si desea más información sobre el control del tiempo de almacenamiento en el sistema, consulte el capítulo 5 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.
  - Los reactivos se pueden almacenar dentro y fuera del ARCHITECT *i* System. Si retira los reactivos del sistema, almacénelos a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (con los septos [tapones de protección] y los tapones para los reactivos) en posición vertical. Si almacena los reactivos fuera del sistema, se recomienda que los guarde en las bandejas y cajas originales para asegurarse de que se almacenan en posición vertical. **Si el frasco de micropartículas no se ha almacenado en posición vertical [con los septos (tapones de protección) instalados] durante el almacenamiento refrigerado fuera del sistema, el equipo de reactivos se debe desechar.** Después de retirar los reactivos del sistema, debe realizar una lectura para actualizar el tiempo de estabilidad de los reactivos en el sistema.

#### Indicaciones de descomposición de los reactivos

Si el valor de un control se encuentra fuera del intervalo especificado, puede ser indicio de una descomposición de los reactivos o de errores técnicos. Los resultados de estos ensayos no son válidos y se deben repetir. A veces es necesario calibrar de nuevo. Si desea más información sobre los procedimientos de solución de problemas, consulte el capítulo 10 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.

#### FUNCIONAMIENTO DEL INSTRUMENTO

- Antes de realizar el ensayo ARCHITECT Anti-HBs, se debe instalar el fichero del ensayo en un ARCHITECT *i* System. Esta instalación se efectúa mediante el CD-ROM del ensayo ARCHITECT *i*. Si desea más información sobre la instalación del fichero del ensayo y sobre la visualización y modificación de los parámetros del ensayo, consulte el capítulo 2 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.
- Si desea más información sobre la impresión de los parámetros del ensayo, consulte el capítulo 5 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.
- Si desea más información sobre el funcionamiento del sistema, consulte el Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.
- Las unidades de resultados programadas de fábrica para el ensayo ARCHITECT Anti-HBs son mIU/ml. Se pueden elegir las unidades de resultados alternativas, IU/l, modificando el parámetro del ensayo "Unidades concentración resultados" a IU/l. El factor de conversión utilizado por el sistema es 1.

#### RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS PARA EL ANÁLISIS

- Con el ensayo ARCHITECT Anti-HBs se pueden utilizar muestras de suero (incluido el suero recogido en tubos con separador) o plasma (recogido con EDTA potásico, citrato sódico, ACD, CPDA-1 y heparina sódica) humanos. Con anticoagulantes líquidos, las concentraciones obtenidas en las muestras de pacientes pueden ser inferiores debido a su efecto de dilución. No se ha validado el uso de otros anticoagulantes con el ensayo ARCHITECT Anti-HBs. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos de recogida de suero o plasma para su procesamiento.
- El ARCHITECT *i* System no puede comprobar el tipo de muestra utilizado. Por lo tanto, el usuario tiene la responsabilidad de comprobar que se haya utilizado el tipo de muestra adecuado con el ensayo ARCHITECT Anti-HBs.
- No se ha validado el funcionamiento de este ensayo con muestras de cadáveres o de fluidos orgánicos que no sean suero o plasma humanos.
- Maneje con cuidado las muestras de pacientes para evitar la contaminación cruzada. Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipetas desechables.
- Este ensayo ha sido diseñado y validado para el uso con muestras de suero o plasma humanos obtenidas de pacientes y de donantes individuales. No utilice mezclas de muestras, ya que no se ha validado la exactitud de los resultados con este tipo de muestras.
- No utilice muestras inactivadas con calor.
- No utilice muestras intensamente hemolizadas.
- Para obtener resultados óptimos, compruebe que no haya burbujas en las muestras. Si las hubiese, retírelas con un bastoncillo antes del análisis. Para evitar la contaminación cruzada, utilice un bastoncillo nuevo para cada muestra.
- **Para obtener resultados óptimos, las muestras de suero y plasma no deben presentar fibrina, eritrocitos ni partículas en suspensión. Estas muestras pueden dar resultados inconsistentes y, por tanto, se deben transferir a un tubo de centrifuga y centrifugar como mínimo a una FCR (fuerza centrífuga relativa) de 10 000 durante 10 minutos.**
- Antes de centrifugar, compruebe que la formación del coágulo en las muestras de suero se haya completado. Algunas muestras, especialmente las de pacientes sometidos a terapia con anticoagulantes o terapia trombolítica, pueden presentar tiempos de coagulación prolongados. Si la muestra se centrifuga antes de que se complete la formación del coágulo, la presencia de fibrina puede causar resultados erróneos.
- Las muestras de pacientes tratados con heparina pueden coagularse parcialmente y producir resultados erróneos debido a la presencia de fibrina. Para prevenirlo, se debe recoger la muestra antes de la terapia con heparina.
- **La separación por gravedad no es suficiente para la preparación de las muestras. Se debe separar el coágulo o los eritrocitos de las muestras mediante centrifugación, tal y como recomienda el fabricante de los tubos de recogida.**
- Las muestras se pueden almacenar con o sin coágulo o eritrocitos hasta 14 días a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.
- Si el análisis se retrasa más de 14 días, retire el coágulo, el separador de suero o los eritrocitos del suero o del plasma y almacene la muestra congelada a una temperatura igual o inferior a -20 °C.
- **Mezcle BIEN las muestras después de descongelarlas en un agitador de tubos tipo Vortex a BAJA velocidad.**
- Las muestras centrifugadas con una capa de lípidos en la superficie se deben transferir a una copa de muestra o a un tubo secundario. Procure transferir sólo la muestra clarificada sin el material lipémico.
- Tras 4 ciclos de congelación y descongelación no se observaron diferencias cualitativas entre los resultados de controles experimentales y 24 muestras no reactivas o 22 muestras reactivas con sustancias añadidas. Aunque las diferencias cuantitativas observadas en los resultados se encuentran dentro del intervalo normal de variabilidad del ensayo, se deben evitar múltiples ciclos de congelación y descongelación.
- En caso de transporte, las muestras se deben preparar y etiquetar de acuerdo con las normativas vigentes que rigen el transporte de muestras y sustancias infecciosas. Las muestras se pueden enviar bien a temperatura ambiente, a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (con hielo) o a una temperatura igual o inferior a -20 °C (con nieve carbónica). No se debe exceder el tiempo de almacenamiento de las muestras mencionado anteriormente. Antes del envío, se recomienda retirar el coágulo, el separador de suero o los eritrocitos de las muestras.

- No se observaron diferencias cualitativas en los resultados entre controles experimentales y 23 muestras no reactivas o 23 muestras reactivas al analizarlos con concentraciones elevadas añadidas de triglicéridos ( $\leq 3\,000$  mg/dl)\*, bilirrubina ( $\leq 20$  mg/dl)\* y hemoglobina ( $\leq 500$  mg/dl)\*.
  - No se observaron diferencias cualitativas en los resultados entre controles experimentales y 30 muestras no reactivas o 30 muestras reactivas al analizarlos con eritrocitos a una concentración añadida de  $\leq 0,4\%$  v./v.\*
  - No se observaron diferencias cualitativas en los resultados entre controles experimentales y 21 muestras no reactivas o 20 muestras reactivas al analizarlos con concentraciones elevadas añadidas de proteínas ( $\leq 12$  g/dl).\*
  - Antes del uso, invierta suavemente los calibradores y los controles ARCHITECT Anti-HBs para mezclar su contenido.
- \* Las diferencias cuantitativas observadas en los resultados se encuentran dentro del intervalo normal de variabilidad del ensayo.

## PROCEDIMIENTO

### Materiales suministrados

- 7C18 ARCHITECT Anti-HBs Reagent Kit (equipo de reactivos)

### Materiales necesarios pero no suministrados

- ARCHITECT *i* System
- Fichero del ensayo ARCHITECT Anti-HBs, que se puede obtener del:
  - CD-ROM de ensayos en formato electrónico del ARCHITECT *i* System disponible bajo [www.abbottdiagnostics.com](http://www.abbottdiagnostics.com)
  - CD-ROM de ensayos ARCHITECT *i*
- 7C18-01 ARCHITECT Anti-HBs Calibrators (calibradores)
- 7C18-10 ARCHITECT Anti-HBs Controls (controles)
- 7D82-50 ARCHITECT *i* **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT**
- ARCHITECT *i* **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT *i* **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT *i* **WASH BUFFER**
- ARCHITECT *i* **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT *i* **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT *i* **SEPTUM**
- ARCHITECT *i* **REPLACEMENT CAPS**
- Si desea más información sobre los materiales necesarios para los procedimientos de mantenimiento, consulte el capítulo 9 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.
- Pipetas o puntas de pipetas (facultativo) para dispensar los volúmenes especificados en la pantalla de peticiones de muestras de pacientes o controles.

### Procedimiento del ensayo

- Antes de cargar el equipo de reactivos ARCHITECT Anti-HBs en el sistema por primera vez, mueva suavemente el frasco de micropartículas para resuspender las micropartículas que se hayan asentado durante el transporte:
  - **Invierta el frasco de micropartículas 30 veces.**
  - Compruebe que las micropartículas del frasco se hayan resuspendido. Si las micropartículas continúan adheridas al frasco, siga invirtiendo el frasco hasta que las micropartículas estén completamente resuspendidas.
  - Una vez que las micropartículas se hayan resuspendido, retire y deseche el tapón. Utilizando guantes limpios, coja un septo (tapón de protección) del envase. Coloque cuidadosamente el septo en el frasco.
  - **Si las micropartículas no se resuspenden, NO UTILICE ESTE REACTIVO y póngase en contacto con su representante local de Abbott.**
- Si lo considera necesario, realice una calibración.
- Solicite los ensayos en el sistema.
  - Si desea información sobre la petición de muestras de pacientes, calibradores y controles y sobre el funcionamiento del sistema en general, consulte el capítulo 5 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.

- Cargue el equipo de reactivos ARCHITECT Anti-HBs en el ARCHITECT *i* System. Compruebe que se encuentren todos los reactivos necesarios. Asegúrese de que todos los frascos de reactivos tengan septos.
- El sistema calcula el volumen mínimo de la copa de muestra y lo imprime en el informe de la lista de peticiones. No se pueden analizar más de 10 replicados de la misma copa de muestra. Para evitar al máximo la evaporación, asegúrese de que haya el volumen adecuado en la copa de muestra antes de realizar el análisis.
  - Prioritaria: 125  $\mu$ l para el primer análisis con el ensayo Anti-HBs, más 75  $\mu$ l para cada análisis adicional con el ensayo Anti-HBs de la misma copa de muestra.
  - $\leq 3$  horas en el sistema: 150  $\mu$ l para el primer análisis con el ensayo Anti-HBs, más 75  $\mu$ l para cada análisis adicional Anti-HBs de la misma copa de muestra.
  - $> 3$  horas en el sistema: se requiere un volumen de muestra adicional. Si desea más información sobre la evaporación de las muestras y los volúmenes, consulte el capítulo 5 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.
- Si utiliza tubos primarios o con alícuotas, use las marcas de nivel de muestra para asegurarse de que haya suficiente muestra de paciente.
- Antes del uso, los calibradores y los controles ARCHITECT Anti-HBs se deben invertir suavemente para mezclar su contenido. Los volúmenes requeridos para los calibradores y los controles ARCHITECT Anti-HBs se obtienen dispensando **verticalmente** en las copas de muestra correspondientes 7 gotas de cada calibrador (para 2 replicados) o 5 gotas de cada control (para 1 replicado).
- Cargue las muestras.
  - Si desea más información sobre cómo cargar las muestras, consulte el capítulo 5 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.
- Pulse PROCESAR. El ARCHITECT *i* System realiza las funciones siguientes:
  - Transporta la muestra al punto de aspiración.
  - Carga una cubeta de reacción (CR) en la vía de procesamiento.
  - Aspira y transfiere la muestra a la CR.
  - Adelanta la CR una posición y transfiere las micropartículas a la CR.
  - Mezcla, incuba y lava la mezcla de reacción.
  - Añade el conjugado a la CR.
  - Mezcla, incuba y lava la mezcla de reacción.
  - Añade las soluciones preactivadora y activadora.
  - Mide la emisión quimioluminiscente para determinar la cantidad de anti-HBs presente en la muestra.
  - Aspira el contenido de la CR y lo transporta al recipiente de desechos líquidos, y descarga la CR en el recipiente de desechos sólidos.
  - Calcula el resultado.
- Para garantizar un funcionamiento óptimo, es importante realizar los procedimientos habituales de mantenimiento descritos en el capítulo 9 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT. El mantenimiento podrá ser más frecuente si los procedimientos habituales de mantenimiento de su laboratorio así lo requieren.

### Procedimiento de dilución de muestras

- Las muestras con concentraciones de anti-HBs superiores a 1 000 mIU/ml se señalizan con el código ">1000.00 mIU/mL" y se pueden diluir mediante: 1) el protocolo de dilución automática (dilución 1:15 ó 1:25) ó 2) el procedimiento de dilución manual.
  - 1) **Protocolo de dilución automática**
    - El sistema realiza una dilución de la muestra al 1:15 (para concentraciones de hasta 15 000 mIU/ml) ó al 1:25 (para concentraciones de hasta 25 000 mIU/ml) y calcula automáticamente la concentración antes de la dilución y proporciona el resultado.
  - 2) **Procedimiento de dilución manual** (para concentraciones de hasta 100 000 mIU/ml)
    - La dilución manual recomendada para el ensayo Anti-HBs es del 1:100. Se recomienda realizar diluciones que no excedan del 1:100.
    - Para realizar una dilución al 1:100, añada 10  $\mu$ l de la muestra de paciente a 990  $\mu$ l de ARCHITECT *i* Multi-Assay Manual Diluent (7D82).

- El usuario debe introducir el factor de dilución en la pantalla de petición de muestras de pacientes o controles. Todos los ensayos solicitados en esa petición se diluirán. El sistema utiliza este factor de dilución para calcular automáticamente la concentración de la muestra antes de la dilución y proporciona el resultado. La concentración que proporciona el ARCHITECT *i* System **DEBE** ser superior a 10,0 mIU/ml. Si la concentración proporcionada es inferior a 10,0 mIU/ml, realice una dilución más pequeña.
- Las muestras con concentraciones de anti-HBs superiores a 25 000 mIU/ml se pueden diluir utilizando: 1) el protocolo de dilución automática (dilución al 1:15) y el procedimiento de dilución manual ó 2) el protocolo de dilución automática (dilución 1:25) y el procedimiento de dilución manual. El procedimiento de dilución manual indicado anteriormente se puede utilizar para concentraciones de hasta 100 000 mIU/ml.
  - 1) **Protocolo de dilución automática y procedimiento de dilución manual** (para concentraciones de hasta 1 500 000 mIU/ml)
    - La dilución manual recomendada para el ensayo Anti-HBs es del 1:100. Se recomienda realizar diluciones que no excedan del 1:100.
    - Para realizar una dilución al 1:100, añada 10 µl de la muestra de paciente a 990 µl de ARCHITECT *i* Multi-Assay Manual Diluent (7D82).
    - Solicite en el sistema el protocolo de dilución automática (dilución 1:15) utilizando la muestra diluida manualmente al 1:100.
    - La concentración que proporciona el ARCHITECT *i* System **DEBE** ser superior a 10,0 mIU/ml. **Para obtener la concentración final de la muestra**, multiplique el resultado (obtenido con el protocolo de dilución automática) por el factor de dilución manual (p. ej., 100). Si la concentración proporcionada por el ARCHITECT *i* System es inferior a 10,0 mIU/ml, realice una dilución más pequeña.
  - 2) **Protocolo de dilución automática y procedimiento de dilución manual** (para concentraciones de hasta 2 500 000 mIU/ml)
    - La dilución manual recomendada para el ensayo Anti-HBs es del 1:100. Se recomienda realizar diluciones que no excedan del 1:100.
    - Para realizar una dilución al 1:100, añada 10 µl de la muestra de paciente a 990 µl de ARCHITECT *i* Multi-Assay Manual Diluent (7D82).
    - Solicite en el sistema el protocolo de dilución automática (dilución 1:25) utilizando la muestra diluida manualmente al 1:100.
    - La concentración que proporciona el ARCHITECT *i* System **DEBE** ser superior a 10,0 mIU/ml. **Para obtener la concentración final de la muestra**, multiplique el resultado (obtenido con el protocolo de dilución automática) por el factor de dilución manual (p. ej., 100). Si la concentración proporcionada por el ARCHITECT *i* System es inferior a 10,0 mIU/ml, realice una dilución más pequeña.
- Si desea información sobre la petición de diluciones, consulte el capítulo 5 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.

#### Calibración

- Para realizar una calibración del ensayo ARCHITECT Anti-HBs, analice los calibradores 1 y 2 por duplicado. Se debe analizar una única muestra de cada una de las concentraciones de los controles Anti-HBs para evaluar la calibración del ensayo. Asegúrese de que los valores de los controles se encuentren dentro de los intervalos de concentración especificados en las instrucciones de uso de los controles. Los calibradores se deben cargar con prioridad.
- Intervalo del calibrador: 0 mIU/ml a 1 000 mIU/ml.
- Una vez que la calibración del ensayo ARCHITECT Anti-HBs haya sido aceptada y almacenada, no hace falta volver a calibrar cada vez que se analicen las muestras, excepto cuando:
  - Se utilice un equipo de reactivos con un número de lote nuevo.
  - Los controles no se encuentren dentro del intervalo especificado.
- Si desea más información sobre cómo realizar una calibración del ensayo, consulte el capítulo 6 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.

#### PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DE CALIDAD

**NOTA:** se recomienda analizar el control positivo 1, el control positivo 2 y el control negativo ARCHITECT Anti-HBs para verificar la calibración.

El requisito de control de calidad recomendado para el ensayo ARCHITECT Anti-HBs es el análisis de una muestra única de cada uno de los controles cada 24 horas, cada día de su uso. Si los procedimientos de control de calidad de su laboratorio así lo requieren, se pueden utilizar los controles más frecuentemente para verificar los resultados del ensayo. Asegúrese de que los valores de los controles se encuentren dentro de los intervalos de concentración especificados en las instrucciones de uso de los controles.

**NOTA:** si desea más información sobre cómo analizar los controles con un valor de 0 mIU/ml (control negativo ARCHITECT Anti-HBs), consulte las instrucciones de uso de los controles ARCHITECT Anti-HBs.

#### Verificación de las especificaciones analíticas del ensayo

Si desea más información sobre los protocolos de verificación de las especificaciones analíticas de los reactivos, consulte el apéndice B del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT. El ensayo ARCHITECT Anti-HBs pertenece al grupo 4 de métodos.

#### RESULTADOS

El ensayo ARCHITECT Anti-HBs utiliza un método de cálculo de datos de 4 parámetros (4PLC, X ponderado) para generar la curva de calibración.

#### Interpretación de los resultados

- Las muestras con concentraciones inferiores a 10,00 mIU/ml se consideran no reactivas según el criterio del ensayo ARCHITECT Anti-HBs.
- Las muestras con concentraciones iguales o superiores a 10,00 mIU/ml se consideran reactivas según el criterio del ensayo ARCHITECT Anti-HBs.

**NOTA:** si desea más información sobre la configuración del ARCHITECT *i* System para utilizar la interpretación de la zona gris y de la reactividad alta, consulte el capítulo 2 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT. La interpretación de la zona gris y de la reactividad alta es un parámetro modificable y se debe utilizar según las necesidades del usuario.

#### Alertas

- Para algunos resultados puede aparecer información adicional en la columna de alertas. Si desea una descripción de las alertas que pueden aparecer en esta columna, consulte el capítulo 5 del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.

#### LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Si los resultados del ensayo Anti-HBs no se corresponden con los datos clínicos, se recomienda realizar otro análisis para confirmar los resultados.
- Para fines diagnósticos, los resultados del ensayo se deben utilizar junto con el historial clínico del paciente y otros marcadores de hepatitis para el diagnóstico de infección aguda, crónica o recuperada.
- Antes de realizar el ensayo se deben centrifugar aquellas muestras que contengan partículas en suspensión o eritrocitos.
- No se ha validado el funcionamiento de este ensayo con muestras de cadáveres o de fluidos orgánicos que no sean suero o plasma humanos.
- No utilice muestras inactivadas con calor.
- Las muestras de pacientes tratados con heparina pueden coagularse parcialmente y producir resultados erróneos debido a la presencia de fibrina. Para prevenirlo, se debe recoger la muestra antes de la terapia con heparina.
- Es posible que los valores cuantitativos obtenidos con otros ensayos (p. ej., MEIA, EIA o RIA) no sean equivalentes y, por lo tanto, no se pueden utilizar indistintamente. Para hacer un seguimiento de los pacientes vacunados, se deben establecer valores de referencia nuevos con el ensayo ARCHITECT Anti-HBs.

## CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO

### Imprecisión

La imprecisión del ensayo ARCHITECT Anti-HBs se determinó en estudios clínicos usando 3 lotes de reactivos. Se analizó un panel de 5 muestras en replicados de 4, con cada lote de reactivos, una vez al día, durante 5 días, en 3 laboratorios. Se analizaron por duplicado los controles positivos ARCHITECT al comienzo y al final de cada serie analítica. La desviación estándar (DE) intraserial e interserial y el porcentaje de coeficiente de variación (CV%) se calcularon a partir de los componentes de variancia<sup>9</sup> para conseguir un modelo de efecto aleatorio<sup>10</sup> (consulte la tabla I).

**TABLA I**  
Imprecisión del ARCHITECT Anti-HBs

Muestras replicadas	Número total de replicados	Conc. media mIU/ml	Intraserial		Interserial <sup>a</sup>		Total <sup>b</sup>	
			DE	CV%	DE	CV%	DE	CV%
1	180	4,67	0,302	6,5	0,403	8,6	0,613	13,1
2	180	14,60	0,434	3,0	0,708	4,9	1,367	9,4
3	180	79,75	3,082	3,9	4,130	5,2	7,085	8,9
4	180	255,04	4,752	1,9	7,565	3,0	19,464	7,6
5	180	489,20	14,474	3,0	19,225	3,9	38,688	7,9
Control positivo 1	180	16,18	0,687	4,2	0,765	4,7	1,388	8,6
Control positivo 2	180	82,06	1,934	2,4	2,460	3,0	6,045	7,4

<sup>a</sup> La variabilidad interserial incluye la variabilidad intraserial.

<sup>b</sup> En la variabilidad total del ensayo se incluyen la variabilidad intraserial, interserial, interlote e interlaboratorio.

### Sensibilidad

Se analizó un total de 389 muestras procedentes de 248 personas vacunadas frente al VHB, de 41 individuos recuperados de una infección por VHB y de 100 individuos con riesgo de infección por VHB. De las 389 muestras, 340 (87,40%) fueron repetidamente reactivas y positivas según un análisis suplementario (consulte la tabla II).

**TABLA II**  
Reactividad del ensayo ARCHITECT Anti-HBs en muestras procedentes de personas vacunadas frente al VHB, de individuos recuperados de una infección por VHB e individuos con riesgo elevado de infección por el VHB

Categoría	Número de muestras analizadas	Número de muestras repetidamente reactivas (% del total)	Número de muestras positivas según análisis suplementario (% de muestras repetidamente reactivas)
Personas vacunadas frente al VHB	248	245 (98,79%)	245 (100,00%)
Recuperados de una infección por VHB	41	39 <sup>a</sup> (95,12%)	39 (100,00%)
Riesgo elevado de infección por VHB <sup>b</sup>	100	56 (56,00%)	56 (100,00%)
TOTAL	389	340 (87,40%)	340 (100,00%)

<sup>a</sup> 2 muestras fueron reactivas para anti-HBc y anti-HBe pero no fueron reactivas para anti-HBs según un radioinmunoanálisis (RIA).

<sup>b</sup> En esta categoría se incluyeron muestras procedentes de: drogodependientes por vía intravenosa (34), pacientes en hemodiálisis (33) y pacientes hemofílicos (33).

### Muestras de sangre seriadas de vacunados frente al VHB

Se analizó un total de 90 muestras compuestas por 15 paneles de muestras de sangre seriadas procedentes de personas vacunadas frente al VHB. La vacuna se administró en 3 inyecciones en un período de 6 meses. Todas las muestras recogidas un mes después de la tercera y última inyección fueron reactivas según el ensayo ARCHITECT Anti-HBs.

### Coefficiente de correlación

El ensayo ARCHITECT Anti-HBs se comparó con un ensayo comercializado para calcular la correlación utilizando el método de regresión Passing-Bablok<sup>11</sup> y la correlación de Spearman.<sup>12</sup> La comparación se realizó utilizando los resultados de 187 muestras procedentes de personas vacunadas frente al VHB y de individuos recuperados de una infección por VHB. El coeficiente de correlación fue de 0,906; la pendiente de 1,07 y la ordenada en el origen de -3,01.

### Especificidad

En 3 laboratorios clínicos se analizó un total de 1716 muestras de suero y plasma pertenecientes a las siguientes categorías: donantes de sangre voluntarios, pares de muestras de suero y plasma, pacientes de hospital elegidos al azar, enfermedades sin relación con la infección por el VHB y sustancias con capacidad para interferir. Un total de 259 (15,09%) de las 1716 muestras fueron repetidamente reactivas y 254 (98,07%) de las 259 muestras fueron positivas según un ensayo suplementario (consulte la tabla III).

**TABLA III**  
Reactividad del ensayo ARCHITECT Anti-HBs con muestras de donantes de sangre, muestras de plasma procedentes de pares de muestras de suero/plasma, pacientes de hospital, individuos con enfermedades sin relación con la infección por el VHB y sustancias con capacidad para interferir

Categoría	Número de muestras analizadas	Número de muestras repetidamente reactivas (% del total)	Número de muestras positivas según análisis (% de muestras repetidamente reactivas)
Donantes de sangre voluntarios	1 006	154 (15,31%)	151 (98,05%)
Muestras de plasma procedentes de pares de muestras de suero/plasma	50	8 (16,00%)	8 (100,00%)
Pacientes de hospital	500	65 (13,00%)	63 (96,92%)
Enfermedades sin relación con la infección por el VHB y sustancias con capacidad para interferir <sup>b</sup>	160	32 (20,00%)	32 (100,00%)
TOTAL	1 716	259 (15,09%)	254 (98,07%)

<sup>a</sup> Se realizaron análisis suplementarios para anti-HBc, HBsAg y anti-HBe para confirmar la presencia de anti-HBs en una muestra reactiva según el ensayo ARCHITECT Anti-HBs. Se realizó, además, la detección de anti-HBs con un radioinmunoanálisis (RIA). Una muestra se definió como positiva para el anti-HBs al detectar uno o más de los siguientes marcadores del VHB: anti-HBs (detectado con un método comparativo o con un radioinmunoanálisis), anti-HBc, HBsAg o anti-HBe.

<sup>b</sup> Dentro de esta categoría se incluyen: muestras positivas para los anticuerpos anti-CMV (10), anti-EBV (10), anti-VHS (10), anti-VHA (10), anti-VHC (10) y anti-VIH-1 (10), muestras positivas para los anticuerpos frente a la rubéola (10) y toxoplasma (10), infecciones por *E. coli* (10) y por levaduras (10), positivas para sífilis (10) y para anticuerpos antinucleares (10), factor reumatoide (10), mieloma múltiple (10), positivas para el HBsAg (10) y muestras de pacientes con hepatopatía alcohólica (10).

### Especificidad y sensibilidad global

La especificidad y la sensibilidad global se estimaron a partir de los resultados obtenidos al analizar 2105 muestras con el ensayo ARCHITECT Anti-HBs, en 5 laboratorios clínicos. Para representar muestras únicas, se excluyeron de estos cálculos los resultados de paneles de muestras de sangre seriadas de personas vacunadas frente al VHB y de muestras de suero procedentes de pares de muestras de suero/plasma. Se estimó la especificidad global en un 99,67% (1 491/1 496) con un intervalo de confianza del 95% (entre el 99,22% y el 99,89%). Se estimó la sensibilidad global en un 97,54% (594/609) con un intervalo de confianza del 95% (entre el 95,97% y el 98,62%).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, *et al.* Duration of Immunogenicity and Efficacy of Hepatitis B Vaccine in a Yupik Eskimo Population—Preliminary Results of an 8-year Study. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, editors. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991:762–6.
2. Ambrosch F, Frisch-Niggemeyer W, Kremsner P, *et al.* Persistence of Vaccine-induced Antibodies to Hepatitis B Surface Antigen and the Need for Booster Vaccination in Adult Subjects. *Postgrad Med J* 1987;63(S2):129–35.
3. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral Hepatitis Type B (MS-2 Strain): Studies on Active Immunization. *JAMA* 1971;217:41–5.
4. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Immune Response to Hepatitis B Revaccination. *J Med Virol* 1988;24:377–84.
5. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
6. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
7. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline-Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
9. Box GEP, Hunter WG, Hunter JS. *Statistics for Experimenters: An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building*. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1978:510-39, 571-83.
10. SAS Institute Inc. The MIXED Procedure. In: SAS® Technical Report P-229, *SAS/STAT® Software: Changes and Enhancements, Release 6.07*. Cary, NC: SAS Institute Inc, 1992:289-366.
11. Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. *J Clin Chem. Clin Biochem*. 1983; 21:709-20.
12. Netter J, Wasserman W, Kutner M. *Applied Linear Regression Models*. Boston: IRWIN, 1989:539-540.

ARCHITECT es una marca comercial de Abbott Laboratories en varios países.

Las patentes de EE. UU. siguientes están relacionadas con el sistema ARCHITECT o sus componentes. Existen otras patentes similares en EE. UU. y en todo el mundo.

5,468,646 5,543,524 5,545,739 5,565,570 5,669,819 5,783,699



Abbott Ireland  
Diagnostics Division  
Finisklin Business Park  
Sligo  
Ireland  
+353-71-9171712



0843

Abril 2012

© 1999, 2012 Abbott Laboratories