



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Análisis de la inmunidad en los residentes del  
Sector Sanitario 3 de Zaragoza en 2018.

Immunity analysis in residents of the Sanitary  
Sector 3 of Zaragoza in 2018.

Autora

**Raquel Ara González**

Director

**Rafael Benito Ruesca**

Facultad de Medicina de Zaragoza

2018-2019

# Índice

---

1. Resumen .....	2
2. Introducción: .....	3
2.1 Virus hepatitis A.....	3
2.2 Virus hepatitis B.....	4
2.3 Virus hepatitis C .....	5
2.4 VIH .....	6
2.5 Rubéola.....	8
2.6 Sarampión .....	8
2.7 Parotiditis.....	9
2.8 Varicela-Zoster .....	10
3. Material y métodos:.....	12
3.1 Pacientes:.....	12
3.2 Muestras:.....	12
3.3 Técnicas serológicas: .....	12
3.4 Análisis estadísticos: .....	13
4. Resultados:.....	14
4.1 Resultados totales: .....	14
4.2 Estratificación por sexo.....	15
4.3 Estratificación por edad. ....	16
4.3 Estratificación por país de origen.....	17
5. Discusión: .....	19
6. Conclusiones: .....	25
7. Bibliografía:.....	26

# 1. Resumen

---

**Objetivo:** Valorar el estado inmune de los residentes de la promoción del año 2018 del Sector Sanitario Zaragoza 3.

**Introducción:** Los profesionales médicos se consideran población de riesgo por su continua exposición a diversas enfermedades. Los virus de las hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y los virus de la rubéola, sarampión, parotiditis y varicela son ocho agentes para los que disponemos técnicas serológicas de detección de anticuerpos. Su utilización en personal sanitario es útil para determinar el estado inmune y, en su caso, establecer medidas preventivas de cara a la protección del trabajador y de los pacientes a los que atiende.

**Material y métodos:** Se han realizado pruebas serológicas a los 93 residentes de la mencionada promoción para realizar un estudio transversal. Se ha analizado el grado de inmunidad de cada patógeno por separado aplicando test estadísticos para comprobar asociaciones con otras variables como la edad o de sexo.

**Resultados:** Se han detectado anticuerpos específicos en el 45,16% para VHA, el 77,42% para VHB, el 0% para VHC y VIH, el 90,32% para rubéola, el 91,40% para sarampión, el 88,17% para parotiditis y el 97,85% para varicela.

**Conclusión:** Se aprecian tasas de inmunidad subóptimas para VHA, VHB y parotiditis, sin diferencias significativas por razón de edad o sexo. El reconocimiento médico de los residentes de primer año es una buena oportunidad para detectar individuos no inmunizados y proceder a su vacunación.

**Palabras clave:** Inmunidad, vacunas, profilaxis, personal sanitario.

## Abstract

---

**Aim:** Value the immunity level of the hospital residents who started working in the Sanitary Sector Zaragoza 3 in 2018.

**Introduction:** Healthcare workers are considered risk population because of their continued exposure to several illnesses. Serological tests for HAV, HBV, HCV, HIV, rubella, measles, mumps and varicella are available. Its use in healthcare workers is useful to determine the immune condition and, where appropriate, to establish preventive measures for the protection of the worker and the patients attended.

**Material and methods:** 93 serological samples were obtained to carry out a cross-sectional study. Each pathogen was analyzed individually, applying statistical tests to check associations with other variables such as sex or age.

**Results:** Specific antibodies were detected 45,16% for HAV, 77,42% for HBV, 0% for VHC and HIV, 90,32% for rubella, 91,40% for measles, 88,17% for mumps and 97,85% for varicella.

**Conclusion:** Suboptimal immunity rates are observed for HAV, HBV and mumps, without significant differences considering age or sex. Medical recognition of first-year residents is a good opportunity to detect non-immunized individuals and to proceed with vaccination.

**Key words:** Immunity, vaccines, prophylaxis, healthcare workers.

## 2. Introducción:

---

La profesión médica es una profesión que tiene unos riesgos laborales muy específicos, pues se ejerce en contacto con factores de riesgo que pueden ser biológicamente peligrosos. En este trabajo se pretende analizar el grado de inmunidad que presentan los trabajadores que se incorporaron como residentes de distintas especialidades en el año 2018 en el Sector Sanitario 3 de Zaragoza. Para ello, se ha realizado un estudio transversal analizando las serologías de los siguientes agentes patógenos:

### 2.1 Virus hepatitis A

El virus de la hepatitis A (VHA) pertenece al género *Hepatovirus*, de la familia *Picornaviridae*. Es un virus cuyo genoma está formado por ARN monocatenario de sentido positivo, rodeado por una cápside icosaédrica. Tan solo se ha demostrado un serotipo de VHA, entre los que sí se pueden identificar hasta 7 genotipos asociados con infecciones tanto en humanos (I, II, III y VII) como en simios (IV, V y VI)<sup>1,2</sup>.

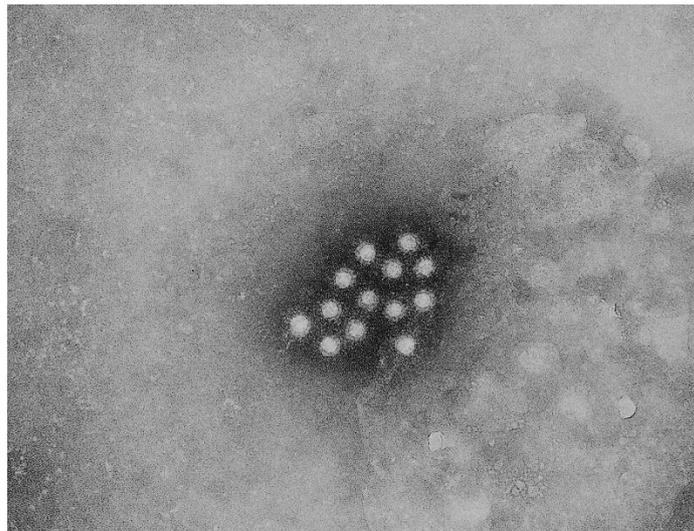


Fig 1. Virus hepatitis A (Banco imágenes CDC)

Este virus tiene un mecanismo de transmisión oro-fecal, es decir, a través del contacto con material fecal de organismos infectados. Habitualmente el contagio ocurre en relación con la consumición de alimentos o aguas contaminadas<sup>1</sup>.

La incidencia es muy variable en función de los diferentes países, siendo común la infección en la primera infancia en países endémicos pero muy rara en países desarrollados, donde los adultos pueden no estar inmunizados y producirse brotes esporádicos en la población general<sup>1</sup>. El cuadro clínico también es muy variable: tras un periodo de incubación de unos 28 días después del contacto, este virus provoca típicamente una inflamación hepática

con fiebre, fatiga, dolor abdominal, ictericia, náuseas y vómitos. Sin embargo, el cuadro típico no es el más frecuente, puesto que se encuentran más casos de hepatitis A sin ictericia que con ella. Habitualmente puede objetivarse un aumento en las transaminasas y de la bilirrubina, tanto directa como indirecta. Este cuadro típico es común a los distintos tipos de hepatitis aguda sea cual sea la etiología<sup>2</sup>.

El tratamiento es sintomático, vigilando la posible evolución a una hepatitis fulminante (con incidencia <0,1% en infecciones por VHA) que requeriría un trasplante hepático urgente<sup>2,3</sup>.

La forma de prevención más importante es la vacunación, la cual se recomienda a colectivos de riesgo tales como personal sanitario, usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), pretransplantados, hepatopatías crónicas o gente que viaja a lugares endémicos. Por otro lado, también es importante el correcto saneamiento de las aguas y el control de calidad alimentario, así como la buena higiene de manos para evitar la transmisión<sup>2,3</sup>.

## 2.2 Virus hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia *Hepadnaviridae* y se puede dividir en 8 genotipos (A-H). Es un virus formado por una bicapa lipídica, en cuyo interior se alberga una nucleocápside con estructura icosaédrica. Dentro de esta nucleocápside se encuentra el ADN viral parcialmente bicatenario, junto a una ADN polimerasa<sup>4</sup>.

Tanto la prevalencia como los mecanismos de transmisión varían según la zona geográfica, a pesar de existir una distribución universal. Fundamentalmente se transmite de tres maneras: parenteral, sexual o perinatal<sup>5</sup>.

Sus manifestaciones clínicas agudas no son distintas de las de la hepatitis por cualquier otra causa, como ya se ha comentado en la infección por VHA, pero sí es cierto que existe una mayor frecuencia de afectación extrahepática. Tras la infección, aproximadamente un 25% presentará síntomas, pudiendo desarrollarse una hepatitis fulminante (1% de los casos) o una hepatitis B crónica<sup>5</sup>.

Debido a la integración del ADN viral en el ADN del hepatocito durante el ciclo replicativo del primero, la curación y erradicación del virus se ve muy dificultada una vez desarrollada una hepatitis crónica por VHB. Así pues, el objetivo principal del tratamiento de la enfermedad se basa en obtener la máxima supervivencia y la mejor calidad de vida posible para el paciente. Para ello, los tratamientos actuales se centran en interrumpir la replicación de dicho virus en los pacientes que hayan desarrollado la enfermedad de forma crónica<sup>5,6</sup>.

Sin embargo, para evitar alcanzar estas situaciones se dispone de vacuna, la cual actualmente es de administración universal en España, al estar incluida en el calendario de vacunación. En Aragón se administra a los 2, 4 y 11 meses (fig. 2).

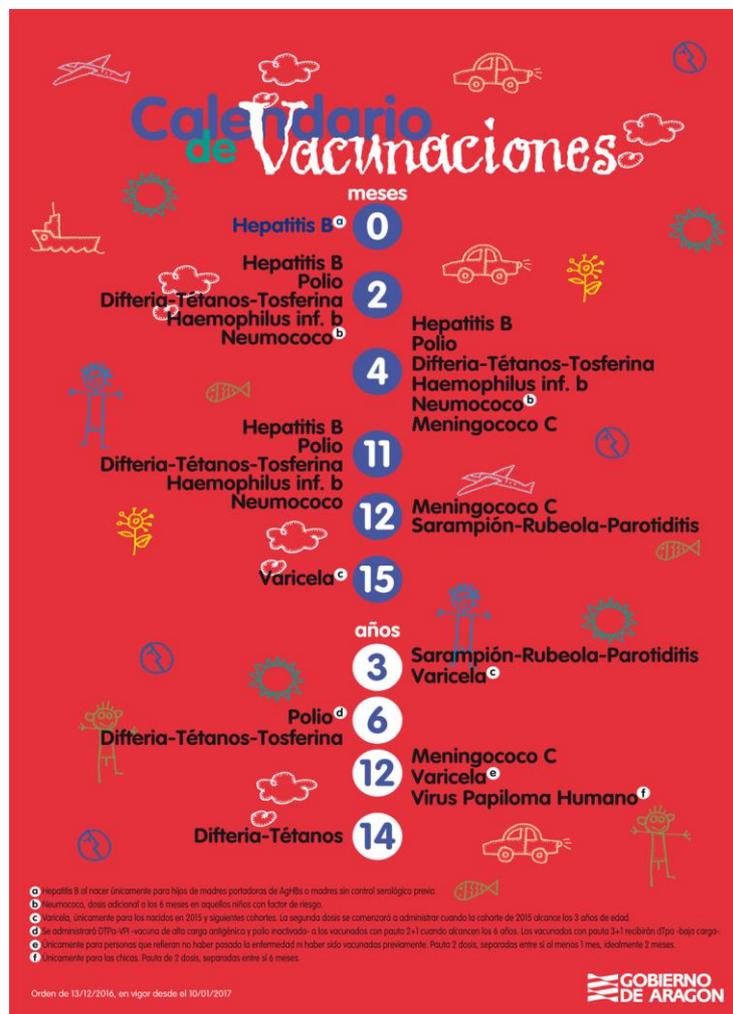


Fig 2. Calendario vacunal Aragón. (Salud Aragón)

Además, debido al elevado riesgo de transmisión vertical y el alto porcentaje de cronificación en recién nacidos que se infectan, es importante un adecuado control y tratamiento en mujeres embarazadas, así como la vacunación perinatal del recién nacido de madre infectada y la posibilidad de la administración de inmunoglobulina anti-VHB ante la exposición al virus de sujetos no inmunizados<sup>5</sup>.

## 2.3 Virus hepatitis C

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus perteneciente a la familia *Flaviviridae*, compuesto por una cápside icosaédrica que alberga ARN. Su genoma presenta una alta heterogeneidad, exponiendo una amplia variedad de genotipos y subtipos<sup>7</sup>.

Actualmente este virus infecta a millones de personas en todo el mundo. Su vía de transmisión es, fundamentalmente, la vía parenteral, existiendo un pequeño porcentaje de transmisión vertical y por contacto sexual. Sin embargo, hay un importante grupo de pacientes cuyo contagio tuvo lugar de manera idiopática, incluyéndose aquí vías como hemodiálisis, realización de tatuajes, “piercings” o tratamientos odontológicos<sup>7</sup>.

La hepatitis C aguda cursa de forma asintomática en la inmensa mayoría de los casos. Alrededor de un 15% de los pacientes presentan ictericia junto a síntomas inespecíficos. La hepatitis C fulminante es muy rara, al igual que la curación espontánea, pues el 85% de los casos evolucionan al desarrollo de una hepatitis C crónica. Esta forma de la enfermedad suele cursar de manera asintomática a lo largo de muchos años, manteniéndose compensada en un 80% de los casos. En el 20% restante el acúmulo de fibra colágena determina una progresión hacia la cirrosis, con hipertensión portal y posible degeneración hacia un carcinoma hepatocelular<sup>7,8</sup>.

El tratamiento de la hepatitis C crónica ha sido uno de los grandes avances más recientes de la medicina, pues una enfermedad prácticamente incurable cuenta ahora con fármacos capaces de erradicar por completo el virus del huésped. En el momento actual se utilizan diferentes principios activos muy eficaces y seguros, los cuales se deben elegir en función de la situación clínica del paciente, teniendo en cuenta parámetros como la función renal o el daño hepático<sup>7</sup>.

Respecto a la prevención, no se recomienda profilaxis con inmunoglobulinas ni existe vacuna. Lo más importante es evitar la transmisión parenteral, tomando las medidas necesarias ante el contacto de riesgo<sup>7</sup>.

## 2.4 VIH

Es un virus ARN perteneciente a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirinae*. Se le reconocen tres grupos filogenéticos: M, N y O<sup>9</sup>.

Su estructura consiste en una partícula esférica, la cual alberga dos copias de ARN monocatenario además de las enzimas necesarias para su transformación en ADN (fig. 3). Esta transformación se lleva a cabo en el interior del citoplasma de la célula huésped, donde posteriormente se integrará en el genoma de dicha célula. Durante el ciclo replicativo tendrá lugar un proceso de exocitosis en el que el virus tomará una envoltura más, perteneciente a la membrana de la célula huésped, la cual morirá con la salida de los virus replicados<sup>9,10</sup>.

Es una enfermedad muy prevalente cuya principal vía de transmisión es el contacto sexual. Otras vías de contagio son la parenteral, especialmente en UDVP o la vertical, con madres infectadas mal controladas durante embarazo y parto<sup>11</sup>.

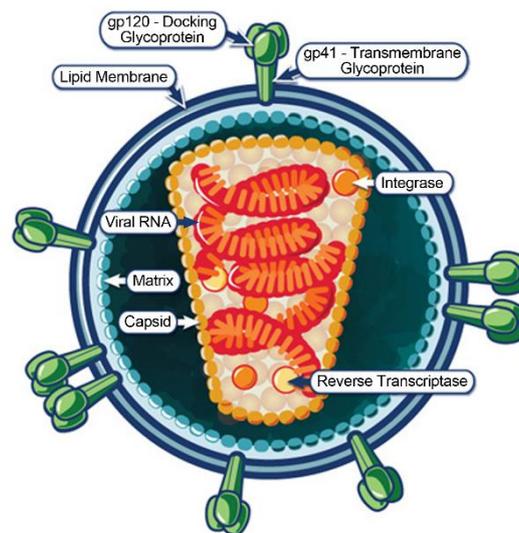


Fig 3. Estructura VIH. (Banco de imágenes CDC)

Tras la infección, el VIH se integra en las células con receptores CD4, esto es, los linfocitos T-CD4 y las células del sistema monocítico-macrofágico. Esto produce un descenso inicial del número de dichos linfocitos coincidiendo con la primoinfección, la cual puede ser sintomática (síndrome mononucleósico que puede asociar exantemas o meningoencefalitis aséptica) o asintomática. Después de este período hay una recuperación parcial del recuento de las células linfocitarias que vuelve a descender lentamente durante la fase asintomática que sucede, hasta alcanzar la fase final, donde las cifras de CD4 descienden deprisa desarrollándose el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)<sup>9,11</sup>.

Históricamente esta enfermedad ha ocasionado una alta mortalidad, haciendo que reaparecieran enfermedades que apenas se veían como el sarcoma de Kaposi en pacientes jóvenes o la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Actualmente, aunque no se haya logrado la curación de esta infección, existe un arsenal terapéutico muy amplio que permite mantener cargas virales muy bajas e incluso indetectables en los pacientes afectados, alargando la supervivencia hasta niveles de personas no infectadas<sup>12</sup>.

Respecto a la profilaxis, existen medidas de prevención en el contacto sexual tales como el preservativo, así como un buen control de la carga viral en la mujer infectada embarazada y lactancia artificial. Además, hoy en día existen pautas de tratamiento farmacológico eficaces para prevenir la infección tanto preexposición como postexposición<sup>12</sup>.

## 2.5 Rubéola

El agente causal es un virus ARN de la familia *Togaviridae*, del género *Rubivirus*. Posee un ARN de sentido positivo que codifica dos proteínas no estructurales (P90 y P150), la proteína de la cápside y dos glicoproteínas de envoltorio (E1 y E2)<sup>13</sup>.

Antes de la vacuna, la rubéola era una enfermedad muy prevalente que afectaba a niños y adultos jóvenes en todo el mundo. Se consideraba una enfermedad leve y con pocas complicaciones hasta que, en 1941, Norman Gregg describió a un grupo de recién nacidos con unas alteraciones congénitas determinadas cuyas madres habían contraído la enfermedad en los primeros meses de embarazo. Actualmente y sobre todo tras la introducción de la vacuna el número de casos ha descendido drásticamente en todo el mundo y principalmente en América. La enfermedad se transmite a través de la vía respiratoria y la inmunidad que se adquiere es, habitualmente, para toda la vida<sup>14,15</sup>.

La clínica de la enfermedad consiste regularmente en un cuadro catarral con adenopatías dolorosas que dura uno o dos días y tras el que aparece exantema. Este exantema se caracteriza por manchas rojizas y pápulas que comienzan en cara y cuello para expandirse a continuación hacia el tronco, miembros superiores e inferiores. Las complicaciones son poco frecuentes en la infancia<sup>16</sup>.

El tratamiento es sintomático. Sin embargo, su profilaxis es importante fundamentalmente por la gravedad que conlleva la afectación de las mujeres embarazadas. Para ello, existe una inmunoglobulina sérica que se utiliza en gestantes no inmunizadas si han sufrido exposición, así como una vacuna altamente costo-efectiva a base de virus vivos atenuados<sup>15,17</sup>. En Aragón, la vacuna se administra de forma sistemática junto a Sarampión y Parotiditis a los 12 meses y 3 a los años (fig. 2).

## 2.6 Sarampión

Es una enfermedad causada por un virus de la familia *Paramyxoviridae*, del género *Morbillivirus*, el cual cuenta con un genoma ARN monocatenario de sentido negativo. Contiene dos glicoproteínas de superficie: hemaglutinina (H) y proteína de fusión (F), las cuales son responsables de la fusión con la célula huésped<sup>18</sup>.

El virus del sarampión es altamente contagioso y a lo largo de los años ha causado importantes epidemias. Su mecanismo de transmisión tiene lugar a través del contacto directo y del aire. Sin embargo, estas epidemias se han visto reducidas de forma drástica con la introducción de la vacuna en 1963 y su instauración de forma universal en muchos países. La incidencia ha

descendido en todos los grupos de edad. Aun así, continúa teniendo una distribución mundial y constituyendo un problema de salud pública<sup>16,18</sup>.

La población principalmente afectada es la infantil, aunque tras la aparición de la vacuna ha aumentado la incidencia relativa en otros grupos como los lactantes menores de un año o los adultos. Su curso clínico consta de un periodo de incubación de aproximadamente 10 días, seguido de una fase catarral con fiebre, tos y rinitis tras el que aparece el exantema rojo intenso, morbiliforme, con afectación característica del tronco, cara, cuello, palmas y plantas. También se caracteriza por una inmunodeficiencia transitoria, la cual puede favorecer la infección por agentes bacterianos que agravarían la enfermedad. La mortalidad viene dada por complicaciones como la neumonía, que es la más frecuente de entre las graves, la meningoencefalitis o la trombocitopenia<sup>16</sup>.

El tratamiento es sintomático, aislando al paciente hasta 5 días tras la aparición del exantema y el pronóstico es bueno si no hay complicaciones. Dichas complicaciones suelen aparecer principalmente en sujetos inmunocomprometidos o con desnutrición<sup>16</sup>.

Actualmente existe una vacuna muy segura y eficaz con un virus vivo atenuado cuyo objetivo es evitar el contagio y, sobre todo, la transmisión<sup>19</sup>. Se administra junto a sarampión y parotiditis de forma universal en Aragón (fig. 2).

## 2.7 Parotiditis

Esta patología está causada por un virus de la familia *Paramyxoviridae*. Es un virus envuelto, con un ARN monocatenario que codifica 12 proteínas y cuyo único huésped natural es el ser humano<sup>20</sup>.

Antes de la vacuna, la parotiditis era una enfermedad de la infancia que tenía distribución mundial. A día de hoy, la incidencia ha disminuido mucho, pero no se ha conseguido erradicar en ningún país. Ocasionalmente aparecen brotes en la población general, los cuales muchas veces afectan a sujetos vacunados. La vía de transmisión principal es la respiratoria, por el contacto con secreciones salivales contaminadas<sup>20</sup>.

La parotiditis es una enfermedad cuya gravedad aumenta con la edad. En niños, hasta en un tercio de los casos cursa de manera asintomática. El cuadro clínico típico se caracteriza por fiebre e hinchazón dolorosa de las glándulas parótidas, la cual puede afectar también a otras glándulas salivales. La complicación más frecuente es la orquitis, habitualmente unilateral, cuya incidencia se estima en torno al 20% de los varones post puberales afectados. La importancia de esta complicación radica en la posterior atrofia del testículo en aproximadamente la mitad de los casos, con oligospermia e hipofertilidad. Las mujeres pueden desarrollar ooforitis, pero es mucho menos frecuente.

Otras complicaciones que pueden aparecer son la pancreatitis, encefalitis o meningitis<sup>20,21</sup>.

El tratamiento es sintomático. La profilaxis se basa fundamentalmente en el uso de la vacuna y medidas de prevención de contacto con pacientes infectados y potencialmente contagiosos.

## 2.8 Varicela-Zoster

Pertenece a la familia del *Herpesviridae*, el virus varicela-zoster (VVZ) es un virus ADN de doble cadena que se almacena en las neuronas ganglionares durante largos periodos de latencia.

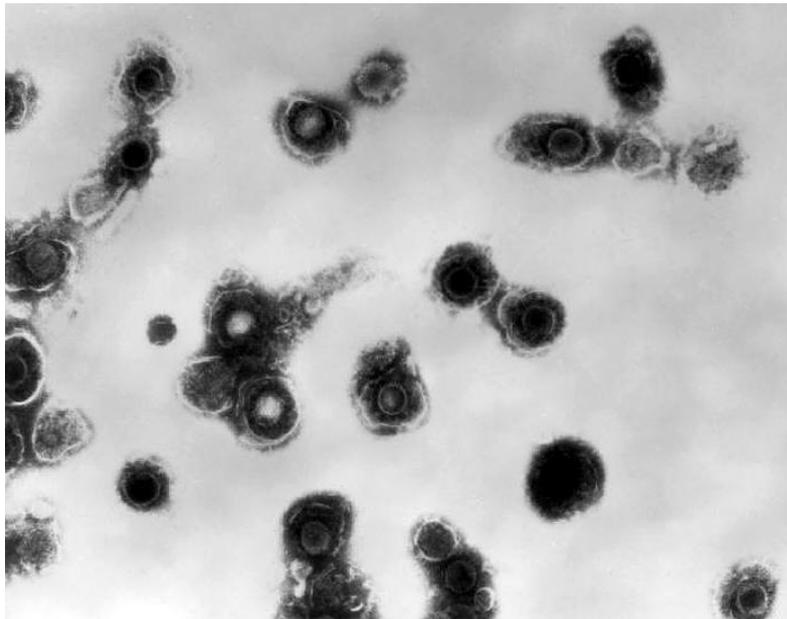


Fig 4. Viriones de virus varicela-zoster. (Banco imágenes CDC)

La varicela se considera una enfermedad autolimitada con una alta contagiosidad e incidencia en todo el mundo. Su distribución por edad es diferente en función del clima. En los lugares templados afecta fundamentalmente a niños de edad preescolar y escolar, de forma que aproximadamente un 90% se han inmunizado antes de llegar a la edad adulta. Por otro lado, tras la introducción de la vacuna, la incidencia de la enfermedad ha descendido drásticamente en los países que la han implementado<sup>22</sup>.

La enfermedad se caracteriza por un exantema vesiculoso muy pruriginoso que aparece tras unos días de fiebre, tos y rinorrea. Suele comenzar en cara y cuero cabelludo para diseminarse posteriormente al tronco. Las lesiones evolucionan de forma rápida y es distintiva la presencia simultánea de dichas lesiones en todos los estadios<sup>23</sup>.

Las complicaciones en el niño son infrecuentes, destacando entre ellas la sobreinfección bacteriana de la piel secundaria a las lesiones de rascado. La varicela puede ocasionar también otros cuadros más graves como neumonía,

sepsis, meningitis aséptica o encefalitis. Además, hay que tener en cuenta el cuadro de infección por varicela en la embarazada, ya que puede producir fetopatía en el primer trimestre o varicela neonatal si la mujer es contagiosa en el momento del parto, un cuadro muy grave para el recién nacido<sup>23,24</sup>.

Actualmente la vacuna de la varicela a base de virus vivos atenuados está recomendada en todos los niños a partir del año. Se compone de dos dosis, una pauta que ya se utiliza en múltiples países. La tasa de efectividad es alta y la inmunidad muy duradera<sup>22</sup>. En Aragón se vacuna sistemáticamente a todos los niños a los 15 meses y a los 3 años (fig. 2).

Por otro lado, el virus se acantona en las neuronas ganglionares, pudiendo reactivarse a los años y dando lugar a un herpes zóster. La incidencia es mucho menor que la varicela, no existiendo relación entre la prevalencia de ambas y siendo los principales factores de riesgo la edad y la inmunodepresión<sup>22,23</sup>.

La clínica consiste en dolor y parestesias en el dermatoma afectado que preceden varios días al exantema. Este exantema consiste en vesículas agrupadas sobre una placa eritematosa, la cual se extiende dentro de dicho dermatoma, produciendo síntomas que varían desde el prurito superficial a dolor intenso lancinante<sup>23</sup>.

La complicación más frecuente es la neuralgia post herpética, la cual se define como persistencia del dolor tras al menos 3 meses después del exantema. Otras complicaciones son la sobreinfección bacteriana, diseminación extendida (zóster variceliforme) o compromiso ocular si la afectación es de la zona oftálmica<sup>22,23</sup>.

El tratamiento es sintomático, con compresas frías o lociones que alivian los síntomas locales, además de aciclovir oral.

## 3. Material y métodos:

### 3.1 Pacientes:

Para realizar este estudio se han realizado pruebas serológicas de 93 residentes que entraron a trabajar en el Sector Sanitario Zaragoza 3 en el año 2018. La edad media de la muestra es de 25,88 años, con cifras comprendidas entre 22 y 51 años y una desviación típica de 3,82. La mediana de la edad es de 25 años.

De entre todos los sujetos, 69 (74,19%) son mujeres, con una edad comprendida entre 22 y 37 años, siendo la media de 25,25 y la desviación típica de 2,38. Varones son 24 (25,81%). Su edad se sitúa entre valores de 24 y 51 años, con una media 27,70 años y una desviación típica de 6,07.



Fig 5. Distribución por sexo.

De las 93 muestras de las que disponemos, 90 pertenecen a sujetos españoles (96,77%). Del resto, 1 proviene de Bolivia, 1 de Venezuela y 1 de origen desconocido.

### 3.2 Muestras:

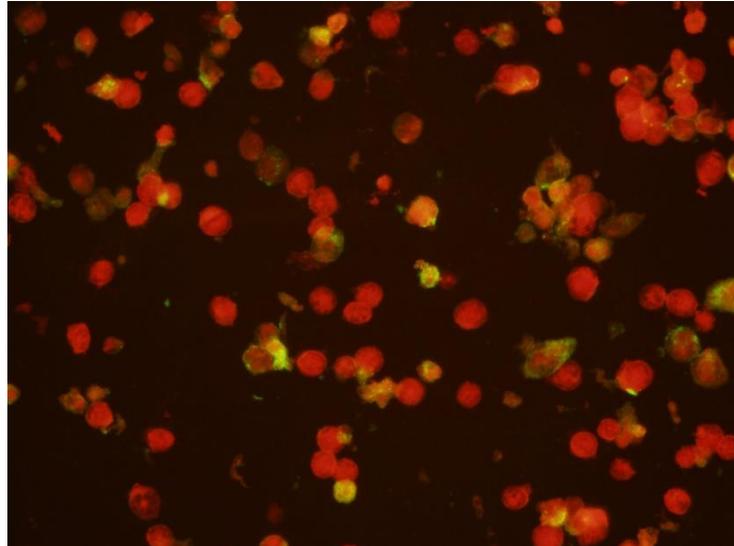
Las muestras utilizadas para determinar la presencia de anticuerpos han sido sueros.

### 3.3 Técnicas serológicas:

En el laboratorio se han utilizado dos tipos de técnicas serológicas:

- Inmunoensayo (CMIA), utilizando el autoanalizador Architect i4000 (Abbott), realizado según instrucciones del fabricante. Se ha analizado IgG de VHA, Anti-HBs, IgG de VHC, IgG de rubéola y Ag/Ac de VIH.

- Quimioluminiscencia (CLIA), utilizando autoanalizador Virclia (Vircell)<sup>®</sup> según instrucciones del fabricante. Se ha analizado IgG de Sarampión, Parotiditis y Varicela.



*Fig 6. Cribado vírico por inmunofluorescencia directa.  
(Galería de imágenes Vircell<sup>®</sup>)*

### 3.4 Análisis estadísticos:

Para el estudio de los diferentes datos disponibles se ha hecho un análisis de las cifras totales, contabilizando el total de pruebas positivas para cada agente de forma absoluta y de forma proporcional.

A continuación, se ha llevado a cabo un análisis estratificado separando en primer lugar por sexos y en segundo lugar por edades. La estratificación por edades se ha hecho utilizando como punto de corte entre los dos grupos la mediana de la edad (25). Para la comparación de resultados entre los grupos se ha aplicado la prueba de  $\chi^2$ , utilizando la prueba exacta de Fisher en los casos requeridos.

Para los resultados estadísticamente significativos se ha calculado un intervalo de confianza del 95% a partir del *odds ratio* (OR).

## 4. Resultados:

### 4.1 Resultados totales:

Las técnicas aplicadas al análisis serológico de la muestra arrojaron los siguientes datos:

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	VIH	Rubéola	Sarampión	Parotiditis	Varicela
<b>Total POS</b>	42	72	0	0	84	85	82	91
<b>Total NEG</b>	51	21	93	93	9	8	11	2

Fig 7. Tabla resultados totales.

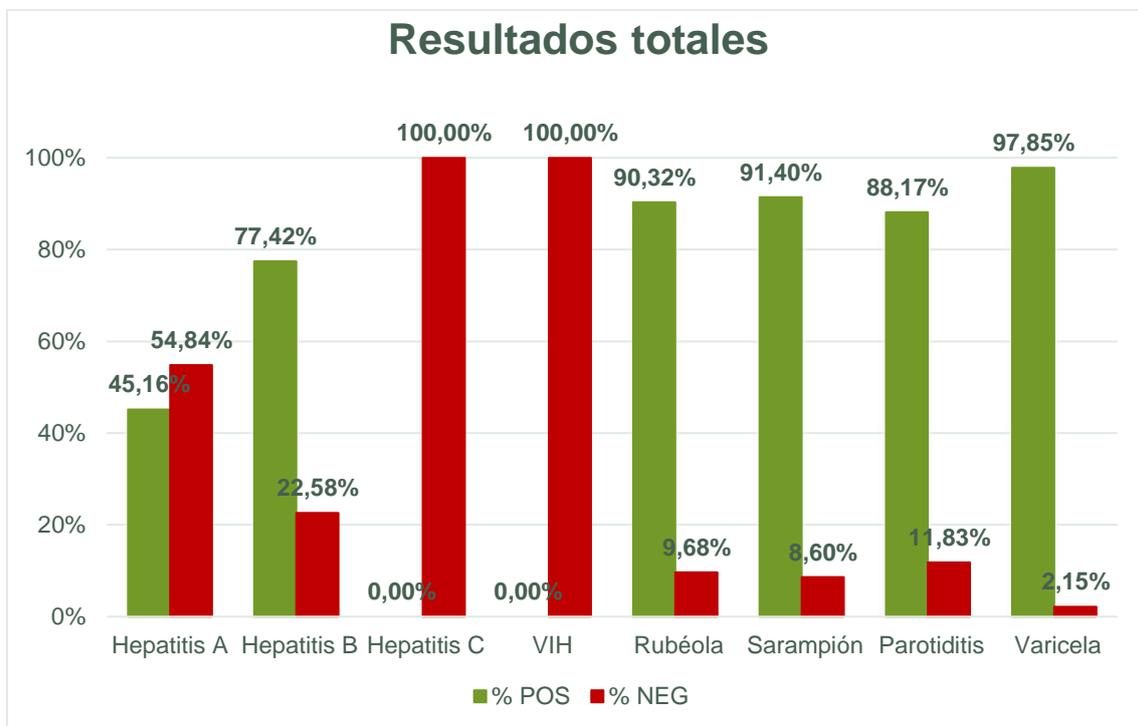


Fig 8. Gráfico resultados totales.

La distribución de la inmunización varía mucho en dependencia de la enfermedad analizada. En primer lugar, los resultados del análisis del virus de la hepatitis A muestran que aproximadamente la mitad de los pacientes está inmunizada (45,16%) a diferencia de los resultados del virus de la hepatitis B, donde contamos con un 77,42% de inmunizados.

Los niveles de anticuerpos que obtenemos del análisis de VHB son muy dispares entre sí, con niveles que oscilan entre >1000 y 0,00 mUI/mL. El punto de corte para considerar que el sujeto presenta inmunidad es por encima de 10 mUI/mL, lo que indica que 21 sujetos no están inmunizados (22,58%). Sin embargo, es importante considerar a los pacientes que presenten unos niveles

bajos de anticuerpos (<100 mUI/ml) con objeto de valorar la posibilidad de revacunación. Cumplieron este criterio un total de 45 muestras (48,39%).

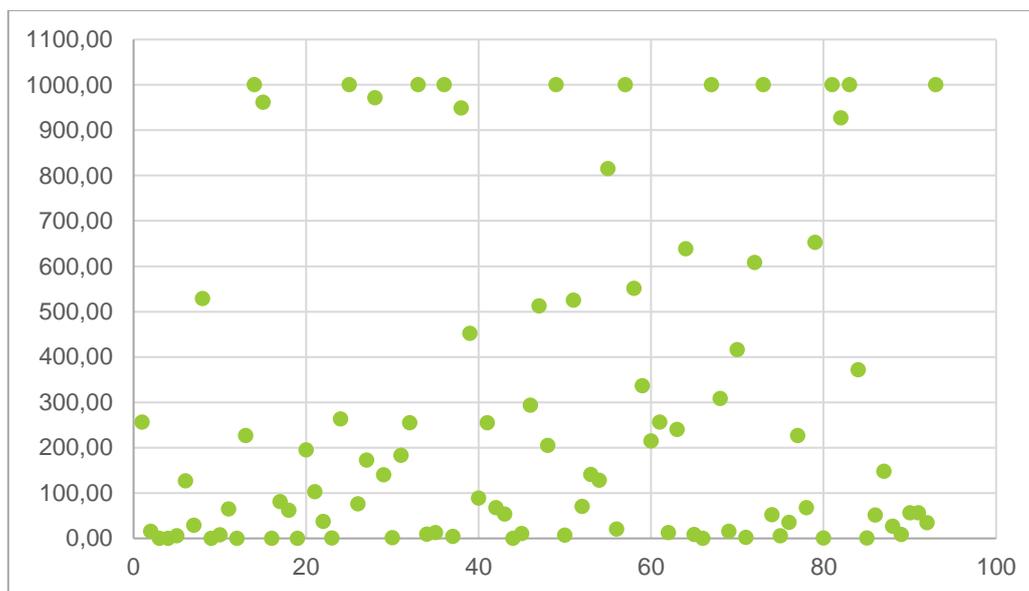


Fig 9. Niveles anticuerpos VHB.

Por otro lado, los anticuerpos anti-VHC y VIH son negativos en el 100% de la muestra total. Sarampión, rubéola, parotiditis y VVZ cuentan con un alto porcentaje de anticuerpos positivos: 90,32%, 91,40%, 88,17% y 97,85%, respectivamente. Sin embargo, en las cuatro serologías aparece un porcentaje de sujetos susceptibles de contraer la enfermedad.

## 4.2 Estratificación por sexo.

Existen pocas diferencias significativas en los análisis de los resultados según el sexo del sujeto. Los resultados obtenidos según esta distribución se exponen en la figura 10.

VIH y VHC son completamente idénticas, con un 100% de negativos para ambos sexos.

En los resultados para VHA encontramos un 46,38% de inmunizaciones en la población femenina respecto a un 41,67% en la masculina, sin diferencias significativas entre ellos ( $p > 0,05$ ).

En VHB, por otra parte, existe una mayor diferencia, con un 82,61% de mujeres inmunizadas respecto a 62,50% de los varones. La prueba de  $\chi^2$  indica que existen diferencias significativas entre ambas poblaciones (OR: 2,85, 95% CI 1,73-4,69,  $p < 0,05$ ). Por otro lado, de los sujetos con un valor de anticuerpos <100 mUI/ml 15 son varones y 30 son mujeres. En relación con la muestra total habría que valorar la revacunación a un 62,50% de los sujetos varones y a un 43,47% de mujeres. Las diferencias entre ambas poblaciones no son significativas.

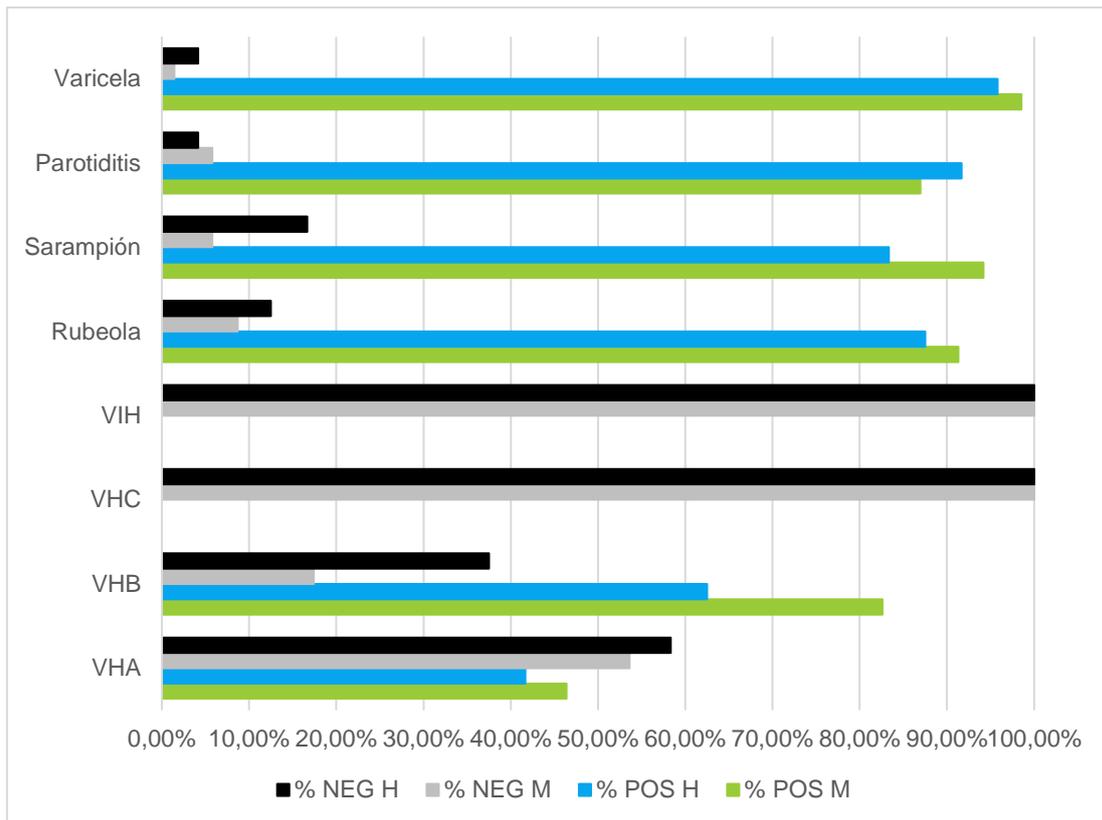


Fig 10. Inmunidad según sexos.

Para varicela, sarampión y rubéola los resultados de inmunidad son similares, con una alta proporción de anticuerpos positivos predominando ligeramente en mujeres.

En el resultado de la serología de parotiditis se observa una ligeramente mayor proporción de anticuerpos positivos (91,67%) respecto a las mujeres, que cuentan con un 86,96% de positivos y un 13,04% de negativos.

### 4.3 Estratificación por edad.

Al analizar las muestras atendiendo a la separación por edades tampoco se evidencian diferencias significativas. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 11.

La inmunización ante VHA presenta un 47,69% en el grupo de edad de  $\leq 25$  años respecto a un 39,29% en el de  $>25$  años, es decir, un 8,40% de diferencia en favor del primero que no se traduce como significativa tras la aplicación de la prueba de  $\chi^2$  ( $p > 0,05$ ). La diferencia ante VHB es más pequeña: 1,65% con mayor proporción de inmunes en el grupo de  $>25$  años. Esta diferencia tampoco es significativa ( $p > 0,05$ ).

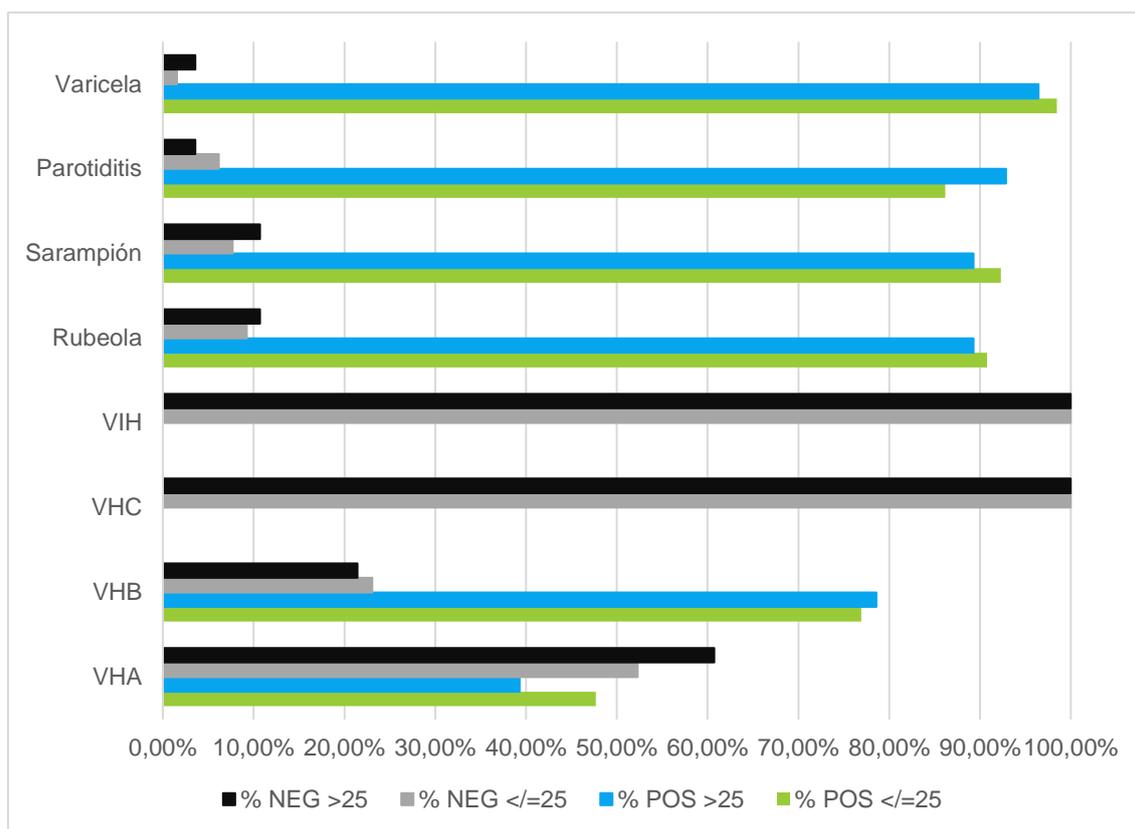


Fig 11. Inmunidad según edad.

Respecto a los casos con  $\leq 100$  mUI/ml, 14 tienen más de 25 años y 31 tienen 25 años o menos. Esto supone un seguimiento para valorar la revacunación de un 50% de la muestra mayor de 25 años y un 47,69% de la muestra de 25 años o menos.

VHC y VIH son negativos en el 100% de los casos para ambos grupos.

Para sarampión, rubéola y varicela las diferencias son muy pequeñas, habiendo una proporción de inmunización ligeramente mayor en el grupo de edad de menor o igual a 25 años, para los tres patógenos. Las diferencias porcentuales son de 3,02%, 1,48% y 2,03%, respectivamente. La prueba exacta de Fisher muestra que no hay diferencias significativas en ninguno de los tres grupos.

Respecto a la parotiditis, el grupo de edad >25 años tiene una proporción de inmunizaciones ligeramente más alta (92,86%) que el grupo  $\leq 25$  (86,15%) con un 6,71% de diferencia que no es un resultado estadísticamente significativo.

### 4.3 Estratificación por país de origen.

El 96,77% de los sujetos de la muestra son nacidos en España. Tres de ellos, sin embargo, proceden de otros países.

Uno de ellos proviene de Bolivia. Es un varón de 28 años con anticuerpos en suero positivos para VHA, rubéola, parotiditis y varicela. Los resultados son negativos para VHB, VIH, VHC y sarampión.

Otra paciente proviene de Venezuela. Es una mujer de 27 años con anticuerpos en suero negativos para VHA, VHB, VHC, VIH y parotiditis. Presenta una serología positiva para sarampión, rubéola y varicela zoster.

El último sujeto es de origen desconocido. Presenta serología negativa para VHA, VHC y VIH. Positiva para VHB, sarampión, rubéola, parotiditis y varicela.

## 5. Discusión:

---

En la muestra podemos observar una mayor dispersión de la edad de los varones respecto a las mujeres, que se puede observar fundamentalmente en la diferencia de las desviaciones típicas (3,69 puntos más en el grupo de varones). Esto se debe a dos razones: la muestra de varones es menor y el rango de su edad es más amplio.

La hepatitis A es una enfermedad muy prevalente en países subdesarrollados, donde el tratamiento de las aguas y las medidas higiénicas son más precarias. En estos países son frecuentes las infecciones en los primeros años de vida<sup>25</sup>. Por otra parte, en los países desarrollados la incidencia de VHA ha ido descendiendo en las últimas décadas, hasta alcanzar un mínimo en Europa en el año 2011. Sin embargo, al haber menos inmunizaciones en edades tempranas, la frecuencia relativa ha aumentado en niños mayores y adultos, edades en las que el desarrollo de la enfermedad es más grave<sup>26</sup>. Actualmente en Europa hay una gran diferencia en las proporciones de inmunización frente al VHA, siendo muy baja en la parte norte de Europa y mucho más alta en las zonas del este de dicho continente. Además, algunos de estos países del este presentan un riesgo intermedio-alto de probabilidad de contraer la enfermedad. Estos datos, sumados a la globalización que permite a la ciudadanía viajar y comerciar con facilidad entre los diferentes países, crea una situación de riesgo para las personas no inmunizadas<sup>25,26</sup>. En España, según estudios, hay una gran diferencia en el grado de inmunidad a partir del año 1960, habiendo una proporción de inmunización natural mucho más alta en las personas nacidas antes de esta fecha<sup>27</sup>. Dicha franja de edad excede nuestro estudio, si bien explicaría la prevalencia tan similar entre los grupos de edad analizados.

Un estudio realizado sobre la inmunidad de los trabajadores sanitarios de varios centros hospitalarios de Cataluña en el año 2013 mostró un porcentaje de inmunización del 52,70% frente al VHA, un 7,54% más que el resultado obtenido en este trabajo<sup>27</sup>. Del mismo modo, en un estudio analizando la población formada por los médicos internos residentes de las promociones 1994 y 1996 en el HCU, se obtuvo un porcentaje de sujetos inmunizados de 31,90%, una proporción de inmunización un 13,25% menor al 45,16% obtenido en este estudio<sup>28</sup>.

La vacuna de la Hepatitis A es una vacuna segura y efectiva, con una duración de la protección de unos 25 años. La OMS la recomienda en los niños que vivan en países donde la infección es endémica, así como en colectivos de riesgo<sup>25</sup>. Dada la alta prevalencia de seronegativos detectada en nuestro estudio (54,84% de la muestra total), además del riesgo que conlleva la profesión médica para la infección por este agente, es necesaria la vacunación de todos los residentes con serología negativa. No solo por la protección del propio profesional, sino también por la protección de los pacientes.

La hepatitis B es una enfermedad cuya prevalencia ha cambiado mucho en el mundo a lo largo de los últimos años, debido fundamentalmente a la introducción de la vacuna contra el VHB en 1980, una vacuna que protege tanto de la infección como de la enfermedad. Según estudios, la eficacia de esta vacuna alcanza los 30 años, con recuentos de anticuerpos mayores de 10 mUI/mL en un porcentaje alto de la población y sin necesidad de efecto *booster*, analizando además población infantil, juvenil y adulta<sup>29</sup>. Si bien es cierto que un número de población vacunada presentará un bajo recuento de anticuerpos a largo plazo, aun a pesar de una correcta pauta de vacunación e incluso de aplicación de *booster*. Según la literatura, este porcentaje se sitúa en torno al 25% (22,58% para nuestra muestra)<sup>30,31</sup>.

Domínguez A et al.<sup>32</sup> realizaron un estudio en 2016 sobre la inmunidad frente a la hepatitis B en los trabajadores sanitarios de Cataluña, donde obtuvieron una prevalencia de anti-HBs >10mUI/mL del 64,40%, un 13,02% menos que el resultado calculado en este trabajo. Es importante destacar que Domínguez A et al. hacen hincapié en la gran diferencia que encuentran entre los nacidos antes de 1975 y los nacidos posteriores al año 1985, habiendo una menor proporción de inmunizados en el primer grupo. Esta diferencia la achacan a la introducción de la vacuna contra la hepatitis B en Cataluña en los años 80, con inclusión en el calendario vacunal universal de esta comunidad en el año 1992. Dicha franja de edad excede la población analizada en este trabajo y podría explicar las diferencias existentes. Por otro lado, y al igual que este estudio, Domínguez A et al. documentan una mayor proporción de inmunidad en mujeres respecto a hombres<sup>32</sup>. Curiosamente, diversos estudios señalan esta diferencia en la respuesta a la vacuna relacionada con el sexo, con una mayor proporción de inmunización a largo plazo en mujeres<sup>33,34,35</sup>.

Hay que tener en cuenta, además, la evidencia científica que muestra la existencia de memoria inmunológica contra el virus. De este modo, hay individuos que, a pesar de un recuento de anticuerpos en sangre bajo o muy bajo, la respuesta inmune que se desarrolla al contacto con el patógeno es adecuada, previniéndose la enfermedad y la infección<sup>36</sup>.

Así, el recuento sistemático de anticuerpos anti-HBs y la valoración de la aplicación del *booster* no está indicado para la población general, pero sí se tiene en cuenta en colectivos de riesgo como hombres que practican sexo con hombres (HSH), ADVP o inmunodeprimidos. El conjunto de profesionales de la salud también se encuentra dentro de los individuos a riesgo, por lo que sería recomendable aplicarlo en los sujetos con un recuento  $\leq 10$  mUI/mL<sup>30</sup>.

Los individuos entre 10 y 100 mUI/mL están expuestos a una pérdida de la inmunidad por lo que en estos casos es conveniente su seguimiento y/o revacunación.

Todos los sujetos de la muestra obtenida tienen una serología negativa tanto para VHC como para VIH, lo que era esperable en este tipo de pacientes. Ambas infecciones son potencialmente crónicas y suponen un riesgo laboral al que se enfrentarán en su ejercicio profesional, pues el personal sanitario tiene un contacto continuo con pacientes, además de constante manejo de material biológico. De entre la gran variedad de patógenos a la que se enfrentan los trabajadores sanitarios, VIH y VHC tienen especial relevancia debido a su peligrosidad. Por ello, lo más importante es tomar las medidas adecuadas para evitar el contagio, en este caso, de los propios profesionales.

Según estudios, un alto porcentaje de los profesionales sanitarios ha sufrido pinchazos accidentales alguna vez con objetos puntiagudos o afilados tales como hojas de bisturí, agujas de vacunas o utilizadas para dar puntos. Esto depende del tipo de trabajo y especialidad analizada<sup>37</sup>. Además, el número total de pinchazos está frecuentemente infraestimado, pues muchos de los profesionales no lo notifican en ciertos casos. La probabilidad de infectarse por el VIH tras la exposición percutánea a sangre contaminada es del 0,3%, aunque aumenta en fases avanzadas de la enfermedad, donde la carga viral es mayor. Por otro lado, es inferior al 1% la probabilidad de infectarse tras exposición a VHC por esta misma vía<sup>38</sup>. Estos porcentajes pueden variar si el tipo de exposición es diferente.

El conocimiento de los riesgos laborales de la profesión médica es, en primer lugar, un punto importante a tener en cuenta, ya que se han realizado estudios en los que se muestra que la concienciación entre los trabajadores no es la que sería deseable<sup>39</sup>. Por otro lado, en casi todos los centros se han establecido protocolos de actuación ante posibles accidentes, así como guías por parte de la CDC y otras organizaciones internacionales. Es conveniente que los profesionales conozcan estas pautas para llevarlas a cabo si fuera necesario<sup>40</sup>.

Tradicionalmente se ha inmunizado a la población frente a los virus del sarampión, la rubeola y la parotiditis con una vacuna de virus vivos atenuados conocida como triple vírica. Es una vacuna que se administra en dos dosis, pues un porcentaje variable de sujetos no alcanzan una inmunidad permanente con una sola (5-15%)<sup>41</sup>. En Aragón, el calendario vacunal de 2016 indica que esta vacuna debe administrarse a los 12 meses y a los 3 años.

Las tres enfermedades han tenido un descenso brusco de su incidencia con la introducción de la vacuna, aunque ocasionalmente aparecen brotes en la población general.

La rubéola, por una parte, es una enfermedad que aparentemente solo habita en la especie humana, por lo que sería posible su erradicación. Los brotes de esta enfermedad generalmente aparecen en lugares donde la vacuna no está disponible o donde todavía hay una proporción notable de personas no inmunizadas<sup>42,43</sup>.

Es importante, además, controlar a las mujeres gestantes, administrándoles la vacuna antes de quedar embarazadas o, en su defecto, en el postparto inmediato si son seronegativas<sup>42</sup>. En la población analizada hay 6 mujeres susceptibles en edad fértil (8,70%) a las que se les debería advertir y recomendar por este motivo.

El virus del sarampión es un patógeno con un índice de contagio muy alto que requiere un alto porcentaje de inmunización poblacional para que el efecto rebaño sea adecuado. La necesidad de cadena de frío para el correcto mantenimiento de la vacuna, así como la prevalencia en países que carecen de vacunación universal dificultan su control<sup>43</sup>.

En Estados Unidos se consideró que el sarampión había sido eliminado en el año 2000, sin embargo, siguen apareciendo brotes. Según los Center for Disease Control and Prevention (CDC) entre el 1 de enero y el 10 de mayo de 2019 se han notificado 839 casos de esta enfermedad, la gran mayoría en sujetos no vacunados (fig. 12). El origen de muchos de estos brotes radica en los turistas estadounidenses no inmunizados que viajan a lugares donde la enfermedad está activa<sup>44</sup>.

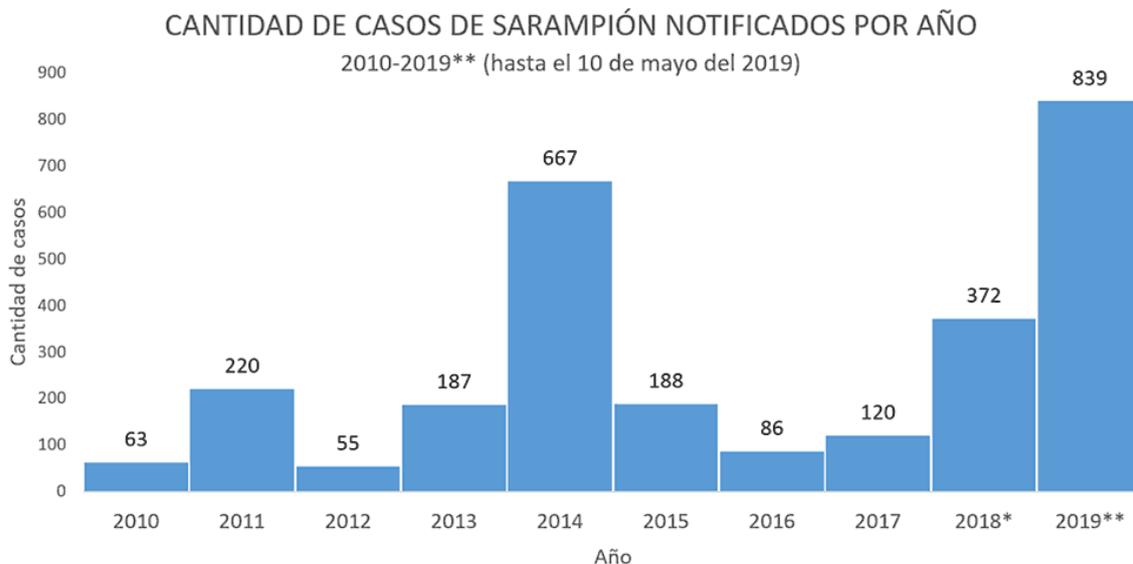


Fig 12. Casos de sarampión notificados en EE.UU. (Imagen CDC)

Son muchos los países que se han marcado objetivos ambiciosos como la erradicación de la enfermedad. Actualmente, aunque se están alcanzando mayores niveles de inmunización entre la población general, ha aparecido un gran reto ante la desconfianza que ha surgido por esta vacuna. A pesar de la cantidad de evidencia científica a favor de ella y confirmando su seguridad, se prevé que el movimiento antivacunas crezca en zonas a las que no ha llegado todavía, creando lugares de población vulnerable<sup>43</sup>.

Se realizó un estudio sobre la inmunización frente al sarampión de los trabajadores sanitarios en la comunidad de Murcia. La muestra obtenida era de

personas nacidas a partir de 1971 y el porcentaje de inmunización obtenido del 91,50%, tan solo 0,10% más que en el obtenido en este trabajo a pesar de las diferencias entre las edades de los sujetos de ambos estudios<sup>45</sup>.

Por otra parte, a pesar de un buen control de la enfermedad y un gran descenso de su incidencia desde la instauración de la vacuna, los brotes de parotiditis siguen siendo relativamente frecuentes, con afectación tanto de sujetos vacunados como de no vacunados. Sin embargo, la infección en los pacientes que han recibido las dos dosis de vacuna es más leve, con menor tasa de complicaciones y menor capacidad de contagio<sup>43</sup>. Para controlar este problema se ha propuesto la administración de una tercera dosis, principalmente en grupos de riesgo como universidades o grupos militares, es decir, jóvenes en lugares con alta afluencia de gente en estrecho contacto. Según estudios, se incrementa el riesgo de padecerla a partir de los 13 años desde la segunda dosis<sup>46,47</sup>.

Rodríguez ML et al.<sup>48</sup> realizaron un estudio sobre el estado de la inmunidad de los trabajadores sanitarios en Madrid para sarampión, rubéola, parotiditis y varicela. Los resultados obtenidos por ellos fueron de 92,9%, 95,6%, 65,5% y 90,1%, de sujetos inmunizados, respectivamente. En contraste con este trabajo, los resultados para sarampión son muy similares, con apenas un 1,5% menos que el obtenido por Rodríguez ML et al. Para rubéola el porcentaje obtenido en este estudio es de un 5,28% menos y para varicela un 7,75% más. Más notable es la disparidad con respecto a la parotiditis, donde se observa una diferencia del 22,67%. Esto puede deberse al cambio que tuvo lugar en la vacunación contra este agente en el año 90, cuando se sustituyó la cepa Rubini, mucho menos eficaz, por la Jeryl Lynn. Casi todos los sujetos analizados en este estudio han nacido después de este cambio<sup>48</sup>.

Actualmente en Aragón la vacuna de la varicela se administra a los 15 meses y a los 3 años (fig. 2). Es una vacuna de aparición muy reciente, que se añadió al calendario vacunal en 2016 y cuya primera generación beneficiada será la nacida en el 2015.

Estudios en Estados Unidos sobre la eficacia de la vacuna exponen una reducción de la incidencia de alrededor del 90% entre 1995 y 2005 en zonas con alta cobertura por dicha vacuna. También se documenta el descenso en hospitalizaciones por este motivo, así como de complicaciones asociadas graves. Gran parte de esta reducción, además, se observó en niños demasiado pequeños como para recibir la vacuna, así como en adultos no inmunizados. Esto sugiere un fuerte efecto de inmunidad de rebaño<sup>49</sup>.

Existe cierta controversia acerca de la actuación de la vacuna sobre la reactivación del herpes zóster. Por un lado, la cepa virus Oka (que compone la vacuna) tiene capacidad de acantonarse en los ganglios de las neuronas sensitivas del mismo modo que lo hace el VVZ. Se realizó un estudio en

pacientes vacunados que habían desarrollado un herpes Zóster, de forma que en aproximadamente el 50% de los casos fue debido a una reactivación de la cepa Oka de la vacuna, mientras que en el otro 50% se obtuvieron resultados de VVZ, aparentemente debidas a una infección subclínica que el paciente contrajo en algún momento de su vida<sup>50</sup>.

Por otra parte, se postula que la reducción en la incidencia de varicela elimina el efecto *booster* exógeno en la población inmunizada, facilitando una reactivación en algunos sujetos. Esta teoría está actualmente en entredicho, pues la aplicación universal de la vacuna no se ha correlacionado con el aumento esperado en la incidencia de Zoster, además de que no se conoce la contribución relativa de este mecanismo a su reactivación<sup>49,50</sup>.

Existe evidencia bien documentada de asociación entre el contagio por VVZ y el trabajo como personal sanitario. Es importante controlar y prevenir esta enfermedad en el medio hospitalario, pues es altamente contagiosa y puede cursar con complicaciones en pacientes inmunocomprometidos. También es importante destacar que dicho riesgo de complicaciones es más elevado en las personas que contraen la enfermedad en la edad adulta<sup>51</sup>.

Pese a la limitación que supone haber estudiado una promoción concreta de residentes, los datos obtenidos pueden ilustrar lo que sucede, desde el punto de vista de la inmunización, en este tipo de población de procedencia diversa.

## 6. Conclusiones:

---

1. Existe un alto porcentaje de residentes de la promoción 2018 no inmunizados ante la hepatitis A e incorrectamente ante la B. El reconocimiento médico antes de empezar a trabajar es una buena oportunidad para vacunar o revacunar según el caso, al formar parte de un colectivo de riesgo.
2. Es muy importante una buena formación de los profesionales sanitarios en prevención y profilaxis de las enfermedades infecciosas y los accidentes laborales relacionados con ello.
3. La inmunidad con respecto a sarampión, rubéola, parotiditis y varicela muestra altos porcentajes en esta población, reflejo de una correcta vacunación infantil de las tres primeras enfermedades. No obstante, de nuevo el reconocimiento médico previo a la incorporación laboral es una buena oportunidad para vacunar o revacunar según el caso, puesto que son enfermedades muy contagiosas y potencialmente graves que se pueden prevenir con métodos eficaces.
4. Las vacunas frente a las infecciones objeto de este trabajo han demostrado una gran eficacia y seguridad a lo largo de los años, por lo que es importante educar a la población en la necesidad de su uso y el seguimiento del calendario vacunal infantil vigente en cada momento.

## 7. Bibliografía:

---

1. Sánchez G, Bosch A, Pintó RM. Hepatitis A virus detection in food: current and future prospects. *Lett Appl Microbiol* 2007; 45: 1-5.
2. INSST: Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo [Internet]. Madrid: INSST; 2015 [17 abr 2015; 4 abr 2019]. Disponible en: [http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas%20de%20agentes%20biologicos/Fichas/Virus%20de%20la%20hepatitis%20A%20\(entero%20virus%20humano%20tipo%2072\)%202016.pdf](http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas%20de%20agentes%20biologicos/Fichas/Virus%20de%20la%20hepatitis%20A%20(entero%20virus%20humano%20tipo%2072)%202016.pdf)
3. Linder KA, Malani PN. Hepatitis A. *JAMA* 2017; 318: 2393.
4. Venkatakrishnan B, Zlotnick A. The structural biology of hepatitis B virus: form and function. *Annu Rev Virol* 2016; 3: 429-451.
5. Cortés L, Domínguez M, Simón MA. Hepatitis B. En: Montoro MA, García JC, editores. *Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*. 2ª ed. Madrid: Jarpyo editores SA; 2012. p. 769-786.
6. Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *Hepatol Int* 2017; 11: 500-508.
7. Trapero M, Moreno R. Hepatitis C crónica. En: Montoro MA, García JC, editores. *Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*. 2ª ed. Madrid: Jarpyo editores SA; 2012. p. 787-796.
8. AEEH, SEIMC. *Guías AEEH/SEIMC de manejo de la hepatitis C*. España. 2018.
9. Goto T, Nakai M, Ikuta K. The life-cycle of human immunodeficiency virus type 1. *Micron* 1998; 29: 123-138.
10. Briggs JAG, Grünewald K, Glass B, Förster F, Kräusslich HG, Fuller SD. The mechanism of HIV-1 core assembly: insights from three-dimensional reconstructions of authentic virions. *Structure* 2006; 14: 15-20.
11. Saavedra A, Johnson RA. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Vol. 3. 7ª ed. Argentina: Panamericana; 2009. p. 1927-1940.
12. Iglesias MC, Reyes G. 30 años del VIH-SIDA. *Perspectivas desde México*. 1ª ed. México: Grupo medios; 2011.
13. Pukuta E, Waku-Kouomou D, Abernathy E, Illunga BK, Obama R, Mondongue V, Dahl BA, Maresha BG, Icenogle J, Muyembe JJ. Genotypes of rubella virus and the epidemiology of rubella infections in the Democratic Republic of the Congo, 2004-2013. *J Med Virol* 2016; 88: 1677-1684.
14. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet* 2015; 385: 2297-2307.
15. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet*. 2004; 363: 1127-37.
16. Belazarian L, Lorenzo ME, Pace NC, Sweeney SM, Wiss KM. Enfermedades virales exantematosas. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Vol. 3. 7ª ed. Argentina: Panamericana; 2009. p. 1851-1872.
17. Young M, Cripps A, Nimmo G, Van Driel M. Post-exposure passive immunisation for preventing rubella and congenital rubella syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9: CD010586.
18. Coughlin MM, Beck AS, Bankamp B, Rota PA. Perspective on global measles epidemiology and control and the role of novel vaccination strategies. *Viruses* 2017; 9: 11.
19. Griffin DE. Measles Vaccine. *Viral Immunol*. 2018; 31: 86-95.

20. Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CG, Duprex WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol* 2015; 235: 242-252.
21. Beleni AI, Borgmann S. Mumps in the vaccination age: global epidemiology and the situation in Germany. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 1618.
22. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, Grose C, Hambleton S, Kennedy PGE, Oxman MN, Seward JF, Yamanishi K. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15016.
23. Straus SE, Oxman MN, Schmader KE. Varicela y herpes zoster. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Vol. 3. 7ª ed. Argentina: Panamericana; 2009. p. 1885-1898.
24. Sauboin C, Holl K, Bonanni P, Gershon AA, Benninghoff B, Carryn S, Burguess MA, Wutzler P. The impact of childhood varicella vaccination on the incidence of herpes zoster in the general population: modelling the effect of exogenous and endogenous varicella-zoster virus immunity boosting. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 126.
25. Petersen J, Freedman J, Ford L, Gawthrop M, Simons H, Edelstein M, Plunkett J, Balogun K, Mandal S, Patel D. Changes to country-specific hepatitis A travel vaccination recommendation for UK travellers in 2017-responding to a vaccine shortage in the national context. *Public Health* 2019; 168: 150-156.
26. Tavoschi L, Severi E, Carrillo P, Lopalco P. Hepatitis A in the EU/EEA: The case for scaling up prevention. *Vaccine* 2018; 36: 2501-2503.
27. Carreras-Valls R, Valverde-Lozano J, Benito-Carreras D, Inglés-Torruella J, Vilardell-Ynaraja M, Garre-Olmo J, Gil-Soto R, Escalé-Roca M. Prevalence of antibodies to hepatitis A virus in healthcare workers and associated variables. *Gac Sanit* 2013; 27: 533-6.
28. Benito R, Gil J, Doiz O, López L. Estado inmune frente al virus de la hepatitis A en médicos residentes. *Med Clin* 1997; 109: 236-237.
29. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, Toomey M, Townshend-Bulson L, Rudolph K, Bulkow L, Spradling PR, Baum R, Hennessy T, McMahon BJ. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: Results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* 2016; 214: 16-22.
30. Pileggi C, Papadopoli R, Bianco A, Pavia M. Hepatitis B vaccine and the need for a booster dose after primary vaccination. *Vaccine* 2017; 35: 6302-6307.
31. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 307-13.
32. Domínguez A, Urbiztondo L, Bayas JM, Borrás E, Broner S, Campins M, Costa J, Esteve M. Serological survey of hepatitis B immunity in healthcare workers in Catalonia (Spain). *Hum Vaccin Immunother* 2016; 13: 435-439.
33. Tolosa N, Tenías JM, Pérez B, Sanchis JB. Factores asociados a una respuesta inadecuada a la vacunación contra la hepatitis B en personal sanitario. *Rev Esp Salud Publica [Internet]* 1998 [citado 2019 mayo 24]; 72: 509-515. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-7271998000600004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-7271998000600004&lng=es)
34. Mahallawi W. Persistence of hepatitis B surface antibody and immune memory to hepatitis B vaccine among medical college students in Madinah. *Ann Saudi Med*. 2018; 38: 413-419.
35. Coppeta L, Pompei A, Balbi O, Zordo LM, Mormone F, Policardo S, Lieto P, Pietroiusti A, Magrini A. Persistence of immunity for hepatitis B virus among healthcare workers and Italian medical students 20 years after vaccination. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 1515.
36. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 68-75.

37. Westermann C, Peters C, Lisiak B, Lamberti M, Nienhaus A. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2015; 72: 880-888.
38. Pérez C, Torres M, Red GDL, Msabri N, Niño E, Sobrino J. Incidencia de exposiciones accidentales a sangre y fluidos biológicos en el personal sanitario de un hospital comarcal. *Gac Sanit* 2017; 31: 505-510.
39. Sardesai RV, Gaurkar SP, Sardesai VR, Sardesai VV. Awareness of needle-stick injuries among health-care workers in a tertiary health-care center. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2018; 39: 107-110.
40. The National Surveillance System for Healthcare Workers. Summary report for blood and body fluid exposure; 1995-2007. [Last accessed on 2019 May 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/NaSH/NaSH-Report-6-2011.pdf>.
41. Dhillon S, Curran MP. Live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella-zoster virus vaccine (Priorix-Tetra™). *Pediatr Drugs* 2008; 10, 337-347.
42. Leung AKC, Hon KL, Leong KF. Rubella (German measles) revisited. *Hong Kong Med J* 2019; 25: 134-141.
43. Bankamp B, Hickman C, Icenogle JP, Rota PA. Successes and challenges for preventing measles, mumps and rubella by vaccination. *Curr Opin Virol* 2019; 34: 110-116.
44. Measles: Casos y brotes de sarampión. CDC [Internet]. Cdc.gov. 2019 [cited 10 May 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks-sp.html>
45. Galián I, Gómez MD, Grau M, Llorach IM. Study of prevalence of protection against measles in health workers of Murcia health service. *Rev Esp Salud Publica* 2019; 93: e1-e11.
46. Latner DR, McGrew M, Williams N, Lowe L, Werman R, Warnock E, Gallagher K, Doyle P, Smole S, Lett S, Cocoros N, DeMaria A, Konomi R, Brown CJ, Rota PA, Bellini WJ, Hickman CJ. Enzyme-linked immunospot assay detection of mumps-specific antibodysecreting B cells as an alternative method of laboratory diagnosis. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 35-42.
47. Cardemil CV, Dahl RM, James L, Wannemuehler K, Gary HE, Shah M, Marin M, Riley J, Feikin DR, Patel M, Quinlisk P. Effectiveness of a third dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *N Engl J Med* 2017; 377: 947-956.
48. Rodríguez ML, Martínez D, Santos-Sancho JM, Borda JR, Orero A. Seroprevalence of measles, rubella, mumps and varicella in health workers in the Community of Madrid. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27: 98-101.
49. Warren-Gash C, Forbes H, Breuer J. Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16: 1191-1201.
50. Gershon AA. Is chickenpox so bad, what do we know about immunity to varicella zoster virus, and what does it tell us about the future? *J Infect.* 2017; 74 (Suppl 1): S27–S33.
51. Kim SH, Park SH, Choi SM, Lee DG. Implementation of hospital policy for healthcare workers and patients exposed to varicella-zoster virus. *J Korean Med Sc.* 2018; 33: e252.