

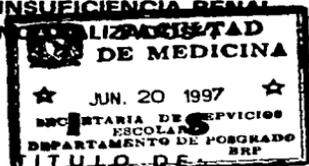
11237 121  
29.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI

**"COMPARACION DE LA RESPUESTA A LA VACUNA  
RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DE LA  
HEPATITIS B EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL  
CRONICA DIALIZADOS Y NORMALIZACION DE MEDICINA**

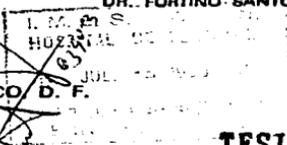


**T E S I S**  
PARA OBTENER EL **TITULO DE**  
**PEDIATRIA MEDICA**  
**P R E S E N T A :**  
**DRA. ROSELIA RAMIREZ RIVERA**

TUTOR: DR. JOSE GUILLERMO VAZQUEZ ROSALES  
COLABORADORES: OFB. MA. TERESA ALVAREZ Y MUÑOZ  
DR. FORTINO SANTOS SOLORIZANO



*[Handwritten signature]*



FEBRERO 1997

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AGRADECIMIENTOS:**

**A TÍ.**

**PODEMOS APRENDER BASTANTE DE LOS NIÑOS.  
CASI TODOS TENEMOS LA FORTUNA DE CONOCER  
LA MAGIA DE LA NIÑEZ, 20 O 30 AÑOS DESPUES DE  
HABER SIDO NIÑOS...**

**A mis padres: Sergio y Ma. Guadalupe  
Con Cariño, Admiración y Respeto.**

**A mis hermanos: Homero & Luz del  
Carmen; y J. Francisco & Blanca.**

**Pame, Homerito, Paquito y Diego.  
Con cariño ¡Niños!!!**

**DEDICA UNA BUENA PARTE DE TU TIEMPO A CONVIVIR  
CON LOS NIÑOS!  
APRENDE MÁS SOBRE TU PROPIA ESPONTANEIDAD,  
CURIOSIDAD, ACEPTACION Y CAPACIDAD DE RECU -  
PERACION PSICOLÓGICA, FE, DETERMINACION E IMA -  
GINACION.  
¡ELLOS ESTÁN PARA ENSEÑARNOS...!!!**

**Al Dr. José Guillermo Vázquez Rosales**  
**Por su Gran apoyo.**

**A Nelly y Paty.**  
**Por su Gran Comprensión, Cariño y Apoyo**  
**a lo largo de ésta profesión. ¡Gracias!!!.**

**A todos y cada uno de mis compañeros y amigos.**

**A TODOS aquellos que han contribuido**  
**en mi formación. En especial a Dios y**  
**los ¡¡¡Niños!!!.**

## ÍNDICE

INDICE	1
RESUMEN	2 - 3
ANTECEDENTES	4 - 8
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10 - 11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIÓN	14
BIBLIOGRAFÍA	15 - 16
TABLAS Y GRAFICAS	17 - 25

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La transmisión del virus de la hepatitis B (VHB) se realiza a través de la sangre y fluidos corporales contaminados. Uno de los grupos de pacientes más afectados son los que cursan con Insuficiencia Renal Crónica (IRC), los cuales están sometidos a hemodiálisis, transfusiones y trasplantes, incrementando el riesgo de infección. Anterior al uso de la vacuna contra VHB, hasta el 50% de éstos pacientes presentaban datos de infección. Por otra parte solamente el 50 a 80% de los sujetos con IRC responden adecuadamente a la aplicación de la vacuna contra VHB, habiéndose ensayado el incremento de dosis y vía de administración usándose vía intradérmica, en estudios prediálisis en sujetos adultos con el objeto de mejorar dicha respuesta, pero hasta el momento con pocos resultados satisfactorios. En niños con IRC no se ha demostrado la eficacia de la vacuna recombinante contra VHB.

**OBJETIVOS:** 1. Demostrar la respuesta a la vacuna recombinante contra VHB aplicada a niños con IRC determinando el nivel anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y el mayor porcentaje de seroprotección alcanzado en los niños vacunados con esquema completo comparando el estadio temprano ó predialítico con los encontrados en una estadio tardío. 2. De los niños en estadio temprano establecer la diferencia en el porcentaje de seroprotección y títulos de anticuerpos alcanzados cuando recibieron esquema de inmunización completa en comparación de los vacunados con microdosis.

**DISEÑO:** 1. Estudio de cohortes. 2. Ensayo clínico controlado.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se estudiaron a 51 niños con diagnóstico de IRC de la consulta del Hospital de pediatría del CMNSXXI, IMSS, de 1994 a 1995. Se formaron tres grupos: Grupo I: constituido por 17 niños en estadio temprano de la enfermedad, vacunados con dosis completa (20 µg por 4 dosis IM). Grupo II: 26 niños en estadio tardío (en programa de diálisis) con dosis completa de vacunación. El Grupo III: 8 niños en estadio temprano de la IRC vacunados con microdosis (2.5 µg por 8 dosis vía 6, y 13 meses. Durante el año de seguimiento se les realizó niveles séricos de creatinina, urea y depuración de creatinina.

**RESULTADOS:** La edad promedio fue de 10.2 años, sin predominio por sexo.

El porcentaje de seroprotección mostró un 100% en los grupos 1 y 3, y del 85% en el grupo 2. Sin embargo en el grupo 3, vacunados con microdosis, la seroprotección ocurre en forma más temprana apareciendo desde la aplicación de la mitad de la dosis total, con un 87%.

Los niveles de anticuerpos alcanzados inicialmente en los pacientes con IRC en estadio temprano fue mayor en forma significativa que en el estadio tardío.

La correlación mayor encontrada en los niveles de anticuerpos y las concentraciones séricas de creatinina y depuración de creatinina ocurrió a la mitad del seguimiento. Los niveles de urea y creatinina en el grupo 2 fueron significativamente más elevados que en el grupo 1 y 3, no encontrando diferencia entre éstos últimos, al igual la depuración de creatinina tuvo un valor menor para el grupo 2.

**CONCLUSIONES:** a. Los porcentajes de seroconversión son similares a los encontrados en sujetos no inmunocomprometidos; b. Los pacientes vacunados en estadios tempranos de la enfermedad tienen un mayor porcentaje de seroprotección aún en fases tempranas de la vacunación lo que hace que la dosis de refuerzo sea más eficaz; c. La aplicación de dosis pequeñas tiene una eficacia similar a las dosis completas con ahorro de biológico (50%) y es una forma eficaz de producir inmunidad en niños con IRC; d. Existe asociación entre los niveles de

**función renal y la cantidad de anticuerpos alcanzada al final del esquema; e. La vacuna recombinante contra el VHB mostró ser segura en nuestros pacientes.**

**La hepatitis viral es una infección sistémica cuyas manifestaciones clínicas principales ocurren por la inflamación y necrosis del hígado.**

La primera referencia clara de la hepatitis B (HB) aparecen en 1880 con un brote de hepatitis entre los trabajadores de un astillero en Alemania teniendo como antecedente haber recibido vacunación contra la viruela que contenía linfa humana. Posteriormente en la Segunda Guerra Mundial cobró nuevamente importancia por la aparición de brotes de ictericia 2 a 6 meses más tarde de haber usado suero en los diferentes campos de batalla obtenido de donadores probablemente portadores. Más tarde, en la década de los 60's se describió el Ag Australia en la sangre de un aborigen australiano y a principios de los 70's se reconoció como marcador específico para el Virus de la Hepatitis B (VHB) denominándose como antigeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). (1).

La partícula viral conocida actualmente como virus de la Hepatitis B es una pequeña molécula de DNA, teniendo 3200 bases en su genoma, doble circular de DNA, y tiene cuatro genes que codifican proteínas estructurales (superficie y core), y proteínas replicativas (polimerasa, X). (2). Como huésped de este virus, los hepatocitos humanos son células que facilitan la replicación del virus.

La enfermedad por Virus de la Hepatitis B (VHB), es importante ya que se considera que hay más de 300 millones de portadores por el mundo, y además es la causa de un 80% de los casos de Ca primario del hígado en los países en donde los portadores de VHB exceden al 10%. En éstos la Hepatitis B explica hasta un 3% del total de la mortalidad. (2,3). La prevalencia del HBsAg aumenta con la edad. Se ha determinado a la HB como uno de los mayores problemas de salud pública en los países desarrollados, donde la prevalencia va del 5 - 20% y ha sido estimado que el 25% de esos sujetos morirían de cirrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular. (4).

De acuerdo a la forma de transmisión de la misma, determinada por la sangre y líquidos corporales contaminados; inoculación percutánea, semen, saliva, secreciones vaginales, leche materna, y hemoderivados, se han constituido grupos de riesgo para la afección, como enfermedad de transmisión sexual, receptores transfusionales, sujetos en unidades de diálisis peritoneal ó unidades de oncología donde están expuestos individuos inmunocomprometidos; y el mismo personal que atiende dichas unidades. (1,5,6)

Para las áreas de baja endemicidad la infección ocurre primariamente en los adultos y la ruta es vía sexual. En las áreas con endemia intermedia la infección ocurre entre los niños, por transmisión a través de la madre, ó por personal en contacto estrecho con los niños. (3).

Se reporta en China que la infección por VHB en edad de 1 a 5 años de edad, y en 6 a 12 años de edad, ocurre del 12.9 y 15.6% respectivamente, las infecciones en ellos ocurren por transmisión materna, ya que de las mujeres embarazadas, el 10% son portadoras de VHB y de ellas el 40% son positivas para HbsAg, siendo el mecanismo de contagio a través de la placenta durante la gestación (4), o por transmisión perinatal durante el parto, postulando como mecanismo de transmisión el contacto de mucosas con secreciones infectadas ó por abrasiones durante el proceso del nacimiento, detectándose el HbsAg en líquido vaginal, cordón umbilical y líquido amniótico aspirado, así como de leche materna. De igual forma se ha comentado la transmisión postnatal, como durante los primeros 12 meses cuando hay un contacto estrecho de la madre para con el hijo probablemente por vía transcutánea ó secreciones no detectadas. (4).

La infección VHB como riesgo ocupacional en los trabajadores de la salud es de 2 a 10 veces más que la población general, y el riesgo es más claro cuando está relacionado con el contacto directo de líquidos corporales y sangre ó sus derivados, ocupando del 2 al 6% de los casos reportados siendo uno de los principales grupos de riesgo los trabajadores en unidades de hemodiálisis. (7,8).

El período de incubación promedio es de 90 días, aunque tiene una duración desde 60 hasta 180 días. El comportamiento clínico de la infección por VHB puede ser inadvertido, ó más a menudo asintomática que sintomática. La Hepatitis subclínica se ha considerado como la forma más frecuente de presentación, en particular durante la infancia, y constituye más del 50% de las formas de hepatitis.

La hepatitis clínica, puede ser asintomática y es más frecuente entre niños y adolescentes que en personas de mayor edad. Los principales síntomas presentes en un 65 a 95% de enfermos con hepatitis clínica son anorexia, debilidad, astenia, fiebre, cefalea, dolor abdominal, molestia abdominal y náusea, a menudo acompañándose de vómitos, durante aproximadamente una semana. Conforme progresa la ictericia, se acompaña además de aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas. La evolución de la enfermedad hacia la hepatitis fulminante es del 1% y del 3-7% para la cronicidad, de los que el 7% es persistente y un 3% para la crónica activa cirrosis hepática ó carcinoma. (1). Su diagnóstico etiológico, se realiza por determinación de los marcadores serológicos específicos, tales como: HbsAg que se presenta desde el período de incubación al final del período agudo.

El anticuerpo contra Anti-HBs aparecen cuando disminuye dicho Antígeno y se relacionan con la desaparición de la enfermedad.

**El anticuerpo contra el HbcAg durante la fase aguda, con desaparición de la inmunoglobulina M (IgM) al final del período de convalecencia, y persistencia del tipo G (IgG).(1,9).**

No hay un tratamiento específico para la infección por VHB, por lo que se considera como punto más importante su prevención, considerándose la pre y postexposición. La profilaxis postexposición fue posible en 1977 con la aplicación de Ig específica de la HB la cual muestra su efectividad en un 75% cuando se usa una semana postexposición. La profilaxis preexposición fue posible en 1982 como prevención de infección ocupacional, ya que la vacunación fue inicialmente recomendada para los grupos ocupacionales con frecuente exposición a sangre ó líquidos contaminados, como los estudiantes de medicina, grupos de medicina dental, enfermería y áreas de laboratorio. Para mediados de 1985, cerca del 70% de los hospitales tuvieron programas de vacunación. (7, 15).

La primera vacuna contra HBV fue autorizada en 1981 en Francia y EUA, y comercialmente usada en 1982. (3, 10). Consistió en partículas del HBsAg purificado e inactivo, proveniente del plasma sérico de portadores. Contiene 20 ug de HBsAg/ml y su eficacia fue comprobada, sin embargo, había temor para su aplicación, por considerarse la forma de la obtención y el riesgo de adquisición de otra infección viral.(10,11).

Más tarde, en 1986, surgió la vacuna recombinante del DNA, es una vacuna de subunidad viral no infecciosa compuesta por HbsAg que es sintetizado y purificado a partir de una cepa de levadura *Saccharomyces cerevisiae*, sometido a un proceso de ingeniería genética, el cual se inició desde 1970, a identificar y aislar el gen codificador del HBsAg, DNA de doble banda parcial. Esas partículas contienen polipéptidos de HBsAg no glucosilados y una matriz lipídica consistente de fosfolípidos. (12). Su seguridad y eficacia ha sido determinada, en una serie de aplicación de un total de 36965 dosis en una población de 12699 sujetos, sin complicaciones aparentes y cuando se han presentado efectos secundarios se reportan como más frecuentes las reacciones locales de dolor ó induración en el sitio de la aplicación en los primeros dos días posterior a la inyección. Las reacciones generales fueron menos frecuentemente observadas, la fatiga y la cefalea se presentaron en el 15.5 y 9.3% respectivamente y no hubo relación con la dosis aplicada de 40ug ó 20 ug, pero otros estudios reportan que la sintomatología disminuye con cada dosis aplicada (13, 14,18).

Se ha llevado a cabo el seguimiento a la aplicación de la vacuna para determinar el tiempo de protección proporcionada examinándose a 4 años de la aplicación, un grupo de sujetos adultos sanos quienes recibieron 3 dosis en dos esquemas de 0,1,2 meses y el otro grupo de aplicación al 0, 1,6 meses. Se aplicó a un grupo una dosis más a los 12 meses y se encontraron inicialmente niveles de seroprotección mayor del 10 mIU/ml en ambos grupos, considerándose de igual respuesta, solo que se observó que las concentraciones de anticuerpos que se lograron posterior a una tercera dosis de vacunación, tienen mayor nivel las aplicadas a los 12 meses alcanzando niveles más altos que las dosis iniciales. (16,17). El porcentaje de protección observado después de una tercera dosis es del 97%, sin embargo la administración de la tercera dosis a los 2 meses en relación a la de los 6 meses, los niveles alcanzados son más rápido, y se lleva un mes después de

aplicada a los 6 meses; por tanto, el esquema de aplicación a los 0, 1, 6 meses es recomendado para la inmunización de rutina, y el esquema de 0, 1, 2, meses es preferido cuando se requiere una protección más rápida. Una aplicación de refuerzo a los 12 meses incrementa los niveles de anticuerpos hasta el doble ó más de los niveles originales. (13).

Se ha observado que el porcentaje de seroconversión después de cada vacuna es menor en sujetos mayores, considerándose con mejor respuesta los menores de 40 años de edad, así como es también significativa la mejor respuesta, hasta tres veces en mujeres que en varones. En los niños se evaluó que en aquellos de meses hasta los 12 años de edad la respuesta de Ac a la vacunación con dosis de 10 ug parece ser significativamente mejor que los adultos que recibieron 20 ug. Diferentes grupos de sujetos inmunocomprometidos en riesgo de cursar con infección por VHB han sido vacunados, algunos como los talasémicos y hemofílicos tuvieron una respuesta similar al grupo de adultos sanos; no así en aquellos con infección por virus de inmunodeficiencia humana donde aproximadamente la mitad tuvo respuesta, otro grupo de pacientes como los de Insuficiencia Renal Crónica (IRC), tienen también respuesta disminuida. (13).

Se ha discutido sobre la causa de una menor respuesta de los pacientes con IRC a la vacuna VHB, planteándose para ello a la anomalía inmunológica presente en éstos pacientes, el defecto de sus barreras mucosas, la alteración de la fagocitosis, depresión de la inmunidad mediada por células, linfopenia, inhibición de la transformación de los linfocitos T, y actividad de los linfocitos T supresores, así como alteración en la cascada del complemento, los cambios de los neutrófilos y la función de los monocitos haciéndose mayor énfasis sobre la función de los linfocitos T y la producción de Interleucina-2; observándose una disminución significativa en la proporción de CD-3, CD-4 y CD-8. (19,20,22).

Considerando la frecuente complicación de infección VHB en los pacientes con IRC, por la necesidad de uso de hemoderivados, así como su pobre respuesta inmunológica, se han hecho ensayos en adultos para valorar la respuesta a la aplicación de la vacuna utilizando diferentes dosis; reportándose por Brugera, que utilizando la vacuna recombinante VHB a dosis de 20 ug y 40 ug dosis aplicadas en 277 adultos con IRC y programa de diálisis, la vacunación de 40 ug dió mejor respuesta; el porcentaje de seroconversión fue mayor en la tercera dosis, pero no así en la cuarta dosis en relación con los 20 ug aplicados. (21). Otros estudios publicados refieren que el seguimiento para determinar el tiempo en que permanecen los Ac a largo plazo después de la aplicación de la vacuna recombinante, posterior a la primera dosis de 20 ug, considerándose como positividad de protección títulos mayores de 10 mIU/ml, es del 73%, persistiendo en el 41% después de 3 años, considerándose solo la primera aplicación de la vacuna. (23).

Un estudio controlado de sujetos sanos, que recibieron 20 ug de la vacuna recombinante vía intramuscular (IM), en comparación con 2 ug vía intradérmica (ID) tuvo respuesta de protección con títulos mayores de 10 mIU/ml en el 94% de la aplicación IM contra el 89% de la vía ID, aceptándose entonces como protección por ser el porcentaje mayor del 85%. (24).

Maringi, reporta que la aplicación de 40 ug IM de la vacuna recombinante para los pacientes con IRC adultos a los 0, 1, 2, 6 meses; y en otros aplicación ID de 5 mc cada 2 semanas, muestran títulos de protección mayor de 10 mIU/ml, siendo los dos aceptables como manejo. (25).

Se han buscado otros medios para mejorar la respuesta inmunológica a ésta vacuna. Ono demostró una respuesta del 100% de seroprotección en pacientes adultos hemodializados utilizando una octava parte de la dosis (5 ug) recomendada por aplicación (40ug), administrada en vía intradérmica cada dos semanas durante 26 semanas. (27). En 1990 Tan y colaboradores demostraron la efectividad en niños sanos de la vacuna derivada de levaduras a dosis mucho menores que las recomendadas actualmente, obteniéndose a los 9 meses una respuesta similar en las cuantificaciones de anticuerpos alcanzando títulos semejantes a los obtenidos con las dosis estándar (28).

Manna reporta 17 niños con IRC en estadios tempranos de la enfermedad vacunados contra VHB con la vacuna derivada del plasma, aplicándose a los 0, 1, 6 meses, 10 ug si eran menor de 10 años y 20 ug IM en caso contrario, se comparó con un grupo control, determinando que el porcentaje de la respuesta fue similar en ambos grupo. (26). No hay reporte del uso de la vacuna recombinante usada en éste tipo de pacientes.

No existe reporte de la respuesta inmunogénica de éstos pacientes al uso de la vacuna recombinante derivada de levaduras y por ello tampoco una dosis estandarizada necesaria.



**GENERAL:**

+ Determinar la respuesta a la vacuna recombinante contra HBV aplicada en los niños con IRC comparándose entre una etapa temprana y una etapa tardía, y en la etapa temprana utilizando diferentes dosis de la vacunación y vía de administración.

**ESPECÍFICOS:**

1. Cuantificar los títulos de Anti-HBsAg y porcentajes de seroprotección a los 0, 1, 3, 6, y 13 meses posterior al uso de la vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B aplicándose 20 µg por dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio pre y postdiálisis.
2. Cuantificar los títulos de Anti-HBsAg y porcentajes de seroprotección a los 0, 1, 3, 6 y 13 meses posterior al uso de la vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B con dos diferentes esquemas y vías de administración en pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis.
3. Determinar el coeficiente de correlación entre los indicadores de la función renal (Urea, creatinina y depuración de creatinina) y la respuesta a la vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B en los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio pre y postdiálisis.

## **UNIVERSO DE TRABAJO:**

Niños que acudieron a la consulta externa del servicio de nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI, con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica en el periodo comprendido de 1994 a 1995.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

1. Estudio de cohortes: Comparación entre los grupos I y II.
2. Ensayo clínico controlado, aleatorizado. Comparación entre los grupos I y III.

## **PROCEDIMIENTO:**

Los niños que se incluyeron fueron aquellos con el diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica que estuvieran en etapa temprana (sin diálisis) ó tardía (en algún programa de diálisis) sin antecedente de haber padecido la enfermedad por virus de la hepatitis B y que su edad fuera de un año a 18 años. Que aceptaran formar parte del estudio dando el consentimiento por escrito la persona responsable inmediata del menor. Se excluyeron aquellos niños que habían sido vacunados contra el virus de la hepatitis B antes de su ingreso al estudio, así como aquellos a quienes se les realizó trasplante renal durante la aplicación de su esquema de vacunación ó bien, que abandonaran su esquema de vacunación o no acudieran a la toma de la muestra de sangre para la determinación de los Ac en la fecha correspondiente.

La IRC fue considerada como un Síndrome ocasionado por la destrucción progresiva e irreversible de las nefronas, caracterizado por una disminución de la filtración glomerular del 25 al 50% del valor normal, considerándose como etapa tardía cuando la filtración glomerular es menor del 10% y donde aparecen manifestaciones de azoemia y que requiere de manejo con algún método de diálisis.

La vacuna recombinante contra HBV fue la utilizada, siendo una preparación de un derivado purificado de HBsAg que contiene partículas de polipéptido no glucosilado, con un 98-99% de pureza respecto a las proteínas.

El seguimiento del estudio comprendió 51 niños, los que se asignaron a tres grupos diferentes, los niños del grupo I y III fueron asignados al azar.

**Grupo I:** Formado por 17 niños con IRC en estadio temprano, es decir sin algún programa de diálisis recibieron 20  $\mu$ g de la vacuna recombinante contra HBV por dosis, por vía intramuscular, administrándose 4 dosis a 0, 1, 2 y 12 meses.

**Grupo II:** 26 niños con IRC en estadio tardío (programa de diálisis) quienes recibieron un esquema de inmunización a 20  $\mu$ g de la vacuna recombinante contra HBV por dosis vía intramuscular en 4 dosis a 0, 1, 2 y 12 meses.

**Grupo III:** Fueron 8 niños con IRC en estadio temprano quienes recibieron esquema de vacunación con 2.5  $\mu$ g vía intradérmica por 8 dosis cada 2 semanas y al 12o. mes recibieron 20  $\mu$ g intramuscular.

La determinación de anticuerpos fue hecha mediante la toma de nuestra de suero a cada paciente a los 0, 1, 3, 6 y 13 meses de haber iniciado su esquema de vacunación mediante la técnica de ELISA cuantitativa, comparando la densidad óptica de la muestra con un estándar patrón, considerándose como una respuesta de protección cuando los títulos de anticuerpos exceden a 10 mIU/ml. Esta determinación fue realizada en el Laboratorio de Virología de la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias de la Coordinación de Investigación.

Durante un año de seguimiento del estudio se hizo determinación de los niveles séricos de Urea (Ur), Creatinina (Cr), y Depuración de creatinina (DrCr) en 3 momentos, a los 2 primeros meses, a los 6 y 12 meses.

Se registraron los efectos secundarios a la aplicación de la dosis de vacuna de cada paciente reportándose por escrito.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó determinación de sesgo y curtosis de cada una de las variables, siendo su distribución no normal, se decidió utilizar como medida de resumen la mediana para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas.

Para comparación de los niveles de anticuerpos, urea, creatinina y depuración de creatinina entre los tres grupos de pacientes se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y para comparar entre dos grupos se utilizó U de Mann-Whitney.

La relación existente entre los niveles de anticuerpos y la determinación de depuración de creatinina se estableció mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman (rs) tomando como un solo grupo a todos los pacientes incluidos en el estudio.

Se estudiaron un total de 51 pacientes, distribuidos para el grupo 1, 17 niños; el grupo 2, 26 niños y 8 niñas para el grupo 3. El sexo fue similar, siendo 24 niñas (47.1%) y 27(52.9) niños sin diferencia significativa por grupo. (Tabla 1)

La edad promedio fue de 10.2 años con un peso promedio 26.4 Kg sin diferencia significativa entre los grupos de estudio. (Tabla 2 y 3).

Los niveles de anticuerpos encontrados posterior a la aplicación de la primera dosis de vacuna (segunda en caso del grupo III) mostraron medianas de 0 en los tres grupos. En las subsecuentes determinaciones la respuesta encontrada mostró diferencia significativa para los grupos de estudio desde la tercera determinación, (posterior a la tercera dosis) la cual estuvo dada por diferencias entre el grupo 2 y 3 con una  $p < 0.0284$ . Con mediana de 60.0 UI/l y 258.0 UI/l para cada grupo. En la cuarta y quinta medición, al mes 6 y 13 (posterior a la dosis de refuerzo) la diferencia fue entre el grupo 1 ( con nivel de 244.0 UI/l y 427.0 UI/l); y, 2(139.5 UI/l y 427.0 UI/l) con una  $p < 0.0483$  y 0.009 respectivamente. También hubo diferencia significativa en la cuarta determinación entre el grupo 2 y 3 con 139.5 UI/l para el primero y 427.0 UI/l para el segundo. (Tabla 4).

El porcentaje de seroprotección como respuesta a la vacuna aplicada no tuvo diferencia significativa entre ninguno de los tres grupos estudiados, sin embargo incrementó conforme avanzó el esquema de inmunización, encontrándose al final del esquema del 100% para los grupos uno y tres, y del 84.6% para el grupo 2. (Tabla 5).

Los niveles séricos de urea, creatinina y depuración de creatinina tuvieron diferencia significativa desde la primera medición, (al mes uno del estudio), y ésta fue encontrada entre los grupos 1 y 2 6 2 y 3, no encontrándose tal diferencia entre los grupos 1 y 3 considerados con IRC en estadio temprano. Los niveles promedio de éstas mediciones se mantuvieron sin variación importante en cada grupo durante el periodo de seguimiento, manteniéndose así mismo la diferencia entre los grupos. (Tabla 6). La correlación de los niveles de creatinina y depuración de creatinina en forma global con los niveles de anticuerpos tuvo asociación moderada a la mitad del seguimiento (mes 6). (Tabla 7).

Los efectos secundarios encontrados en los tres grupos de estudio como manifestación local representó 6.1% y de los síntomas generales, el 13.6% del total de las dosis de vacuna aplicada. Dentro de los efectos locales más frecuentes referidos fue el dolor local y de los síntomas generales la fatiga, cefalea y en menor frecuencia la fiebre. (Tabla 8)

A pesar de que diversos trabajos han considerado que la respuesta a la vacuna contra el virus de la hepatitis B en pacientes con IRC es mala, llegando solamente al 50-80%, en nuestro estudio se encontró un porcentaje de seroprotección superior al 90% en forma global, alcanzando un 100% en los pacientes en estadios tempranos de Insuficiencia Renal Crónica. Esta respuesta pudo ser influida por la edad de los pacientes y a pesar de que se ha descrito una mayor respuesta en mujeres, el porcentaje por sexo en los pacientes del estudio no tuvo diferencia.

Sin embargo la respuesta en la producción de anticuerpos es más temprana en los pacientes en estadio temprano de la IRC ya que ellos presentan un 84% de seroprotección desde la tercera dosis de vacuna aplicada. En los pacientes inmunizados con dosis pequeñas el porcentaje es superior (87%) a pesar de que la cantidad de dosis administrada en ese momento es de una tercera parte de la administrada al resto de los pacientes (20  $\mu$ g vs 60  $\mu$ g). Al final del esquema la cantidad total administrada a los pacientes con dicho esquema es la mitad de la aplicada a sujetos con dosis completas (40  $\mu$ g vs 80  $\mu$ g).

La concentración de anticuerpos alcanzada inicialmente por los pacientes en estadio temprano fue mayor en forma significativa de los vacunados en estadio tardío, lo que permitió obtener con la dosis de refuerzo una concentración mayor al final del esquema y por lo tanto dado la cinética de disminución de los mismos, un mayor tiempo de seroprotección.

La respuesta inmune más vigorosa obtenida en los pacientes vacunados con dosis pequeñas por vía intradérmica, pudo deberse a la presencia de células mediadoras de la función inmunitaria en dicho tejido que median de diferente manera la respuesta inmune.

La correlación más alta (0.41 y -0.43) correspondió a la encontrada entre la depuración de creatinina y la concentración sérica de creatinina con los niveles de anticuerpos a la mitad del seguimiento (mes 6), sin embargo dicha asociación fue moderada.

Los efectos secundarios locales a la administración de la vacuna encontrados en el presente trabajo fueron de 6.1% del total de dosis aplicada, siendo ésto inferior a lo reportado en la literatura que llega a ser hasta del 30%. De los efectos secundarios generales, los más frecuentemente encontrados fueron fatiga (4%) y cefalea (2.8%) como lo reportado en la literatura aunque su porcentaje es menor.

A pesar de que el estudio no estuvo dirigido hacia la determinación de la seguridad de la vacuna recombinante contra HBV, ésta parece ser segura y eficaz en los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.



**a. Los porcentajes de seroprotección son similares a los encontrados en sujetos no inmunocomprometidos .**

**b. Los pacientes vacunados en estadios tempranos de la enfermedad tienen un mayor porcentaje de seroprotección aún en fases tempranas de la vacunación lo que hace que la dosis de refuerzo sea más eficaz.**

**c. La aplicación de dosis pequeñas tiene una eficacia similar a las dosis completas con ahorro de biológico (50%) y es una forma eficaz de producir inmunidad en niños con IRC.**

**d. Existe asociación entre los niveles de función renal y la cantidad de anticuerpos alcanzada al final del esquema.**

**e. La vacuna recombinante contra hepatitis B mostró ser segura en nuestros pacientes.**

1. Aach, R. Viral Hepatitis. Feigin, R. Cherry, J. Pediatric Infection Disease. 3a. Edición. 1992; II: 677 - 697.
2. Lau, J. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet 1993; 342: 1335-1339.
3. Maynard, J. Hepatitis B: global importance and need for control. Vaccine 1990; 8 (suppl): S18 - S20.
4. Yeoh, EK. Hepatitis B virus infection in children. Vaccine 1990; 8 (suppl): S29 - S30.
5. Gray, D. Weber, D. Horizontal transmission of Hepatitis B virus. Lancet 1989; 22: 889 - 893.
6. Piot, P. Gailav, C. Kegeles E. Hepatitis B: transmission by sexual contact and needle sharing. Vaccine 1990; 8 (suppl): S37 - S40.
7. Hadler, S.C. Hepatitis B virus infection and health care workers. Vaccine 1990; 8 (suppl): S24 - S27.
8. Kane, M. Alter, M. Halder, S. Hepatitis B infection in the United States. Am J Med 1989; 87 (suppl 3A): 11S - 13S.
9. Balistreri, W. Hepatitis viral. Clin Ped North Am 1988; 687 - 713.
10. Hoofnagle, H. Toward universal vaccination against hepatitis B virus. N Engl J Med 1989; 321: 1333 - 1334.
11. Wets, D. Vacunas de lactantes contra Hepatitis B. Clin Ped North Am 1990; 627 - 643.
12. Stephanie, J. Development and production aspects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. Vaccine 1990; 8 (suppl): S69-S73.
13. Andr., F. Path, F. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. Am J Med 1989; 87 (suppl 3A): 14S - 20S.
14. Gailav, Ch., Piot, P. Vaccination against hepatitis B in homosexual men. Am J Med 1989; 87 (suppl 3A): 21S - 25S.
15. Poovarawat, Y. Sanpavat, S. y cols. Comparison of a recombinant DNA hepatitis B vaccine alone or in combination with hepatitis B immune globulin for the prevention of perinatal acquisition of hepatitis B carriage. Vaccine 1990; 8 (suppl): S56 - S59.

16. Scheiermann, N; Gesemann, M; Maurer, C. Persistence of antibodies after immunization with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine following two different schedules. *Vaccine* 1990; 8 (suppl): S44 - S46.
17. Alter, M; Favero, M. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis associated hepatitis in the United States. *J Inf Dis* 1986; 153: 1149 - 1151.
18. Brugeura, M, Crenades, M. Immunogenicity of a yeast-derived hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Medicine* 1989; 87 (suppl 3A): 30S - 32S.
19. Drukker, A, Schlesinger, M. The Immune System in Uremia. *Cild Nephrol Urol* 1990; 10: 61 - 64.
20. Goldblum, S; Reed, W. Host Defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Internal Medicine* 1980; 93: 597 - 613.
21. Bruguerra, M; Rodicio, J; Alcazar, J. Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Vaccine* 1990; 8 (suppl): S47 - S49.
22. Fanelli, V, Sanna, G; Solinas, A. Expectation if impaired to recombinant hepatitis B vaccination. *Nephron* 1992; 61: 293 295.
23. Butti, M; Viladomiu, L, Jordi, R, y cols. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992; 12: 144 - 147.
24. Struve, J; Aronsson B; Frenning, B y cols. Intramuscular versus intradermal administration of a recombinant hepatitis B vaccine: a comparison of response rates and analysis of factors influencing the antibody response. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 423 - 429.
25. Maringi, A; Giordano, R; Montanaro, A. Hepatitis B virus infection in chronic uremia: long-term follow-up of a two-step integrated protocol of vaccination. *Am J Kid Dis* 1994; 23: 537 - 542.
26. Manna, A; Concetta, A; Opallo, A. y cols. Normal response to anti-HBV vaccination in children with chronic renal insufficiency. *Child Nephrol Urol* 1991; 11: 203 - 205.
27. Ono K, Kashiwagi, S. Complete seroconversion by low-dose intradermal injection of recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1991; 58: 47-51.
28. Tan K, Oon C, y cols. Immunogenicity and safety of low doses of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 593-598.



*Tabla 1*

**PROMEDIO DE EDAD POR GRUPO.\***

GRUPO	AÑOS
1	10.3
2	11.5
3	8.8
Promedio	10.2

\*( $P > 0.05$ )

*Tabla 2*

**PESO PROMEDIO POR GRUPO.\***

GRUPO	Kg
1	30.9
2	27.1
3	21.2
Promedio	26.4

\*( $p > 0.05$ )

*Tabla 3*

**DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL SEXO POR GRUPO**

<b>GRUPO</b>	<b>FEMENINO</b>		<b>MASCULINO</b>	
	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
1	5	(29.4)	12	(70.6)
2	17	(65.4)	9	(34.6)
3	2	(25.0)	6	(75.0)
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>(47.1)</b>	<b>27</b>	<b>(52.9)</b>

*Tabla 4*

**MEDIANA DEL NIVEL DE Anti-HB<sub>s</sub>Ag. DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS  
PACIENTES CON DIFERENTES ESQUEMAS DE VACUNACIÓN.**

**Tabla 4.a  
MEDICION MES 1**

<b>GRUPO</b>	<b>UI/I</b>
1	0.0
2	0.0
3	0.0

**Tabla 4.b  
MEDICION MES 3\***

<b>GRUPO</b>	<b>UI/I</b>
1	123.0
2	60.0+
3	258.0+

\* Kruskal-Wallis.(p=0.076)

+ Diferencia establecida entre ambos grupos.  
(p<0.05)

**Tabla 4.c**  
**MEDICION MES 6\***

GRUPO	UIA
1	244.0+
2	139.5+°
3	427.0°

\*Kruskal-Wallis. ( $p < 0.05$ )

+Diferencia establecida entre el grupo 1 y 2  
( $p < 0.05$ )

°Grupo 2 y 3 ( $p < 0.05$ )

**Tabla 4.d**  
**MEDICION MES 13\***

GRUPO	UIA
1	427.0+
2	308.5+
3	427.0

\*Kruskal-Wallis ( $p < 0.05$ )

+Diferencia establecida entre grupo 1 y 2 ( $p < 0.05$ )

*Tabla 5*

**PORCENTAJE DE SEROCONVERSION DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS SUJETOS  
EN RESPUESTA A LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE VACUNACIÓN.**

**Tabla 5.a  
SEROCONVERSION MES 1\***

GRUPO	SI	NO
	No. %	No. %
1	5 (29.4)	12 (70.6)
2	3 (11.5)	23 (88.5)
3	4 (37.5)	4 (62.5)

**Tabla 5.b  
SEROCONVERSION MES 3\***

GRUPO	SI	NO
	No. %	No. %
1	14 (82.4)	3 (17.6)
2	16 (61.5)	10 (38.5)
3	7 (87.5)	1 (12.5)

**Tabla 5.c**  
**SEROCONVERSION MES 6\***

GRUPO	SI	NO
	No. %	No. %
1	16 (94.1)	1 (5.9)
2	20 (76.9)	6 (23.1)
3	8(100.0)	0 (00.0)

**Tabla 5.d**  
**SEROCONVERSION MES 13\***

GRUPO	SI	NO
	No. %	No. %
1	17(100)	0 (00)
2	22(84.6)	4 (15.4)
3	8(100)	0 (00)

\* No existe diferencia significativa en la proporción de pacientes con seroconversión por grupo.

**Tabla 6**

**MEDIANA DE LOS NIVELES SERICOS DE UREA, CREATININA Y DEPURACION DE CREATININA. POR GRUPO**

**Tabla 6.a  
MEDICION MES 1\*+**

	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	<b>GRUPO 3</b>
<b>UREA</b>	66.0 mg/dl	98.0 mg/dl	48.0 mg/dl
<b>CREATININA</b>	1.8 mg/dl	7.1 mg/dl	1.6 mg/dl
<b>DEP.CREAT.</b>	31.0ml/minX1.73m2sc	10.5ml/minX1.73m2sc	30.0ml/minX1.73m2sc

**Tabla 6.b  
MEDICION MES 6\*+**

	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	<b>GRUPO 3</b>
<b>UREA</b>	53.0 mg/dl	89.0 mg/dl	47.5 mg/dl
<b>CREATININA</b>	1.7 mg/dl	7.3 mg/dl	1.2 mg/dl
<b>DEP.CREAT.</b>	22.0ml/minX1.73m2sc	10.0ml/minX1.73m2sc	46.7ml/minX1.73m2sc

**Tabla 6.c  
MEDICION MES 12\*+**

	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	<b>GRUPO 3</b>
<b>UREA</b>	69.0 mg/dl	92.5 mg/dl	42.0 mg/dl
<b>CREATININA</b>	1.2 mg/dl	5.1 mg/dl	1.3 mg/dl
<b>DEP.CREAT.</b>	34.0ml/minX1.73m2sc	9.5ml/minX1.73m2sc	34.0ml/minX1.73m2sc

\*Diferencia establecida por Kruskal-Wallis( $p < 0.05$ ) + Diferencia establecida entre el grupo 1 y 2 ( $p < 0.05$ ), y, los grupos 2 y 3 ( $p < 0.05$ ).

*Tabla. 7*

**CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE UREA, CREATININA, DEPURACION DE CREATININA Y NIVELES SERICOS DE ANTICUERPOS; DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES. \***

<b>MOMENTO DETERMINADO PARA NIVELES DE ANTICUERPOS</b>					
<b>MES 1</b>	<b>MES.1</b>	<b>MES.3</b>	<b>MES.6</b>	<b>MES.13</b>	
<b>UREA</b>		-0.12		-0.23	
<b>CREATININA</b>	0.00		-0.17		
<b>DEP.CREAT</b>	-0.12	0.13			
<b>MES 6</b>					
<b>UREA</b>				-0.28	
<b>CREATININA</b>				-0.43+	
<b>DEP.CREAT</b>				0.41+	
<b>MES 12</b>					
<b>UREA</b>					-0.17
<b>CREATININA</b>					0.05
<b>DEP. CREAT</b>					0.19

\* Coeficiente de correlación de Spearman (r s).

+ Correlación más alta a mitad del período de seguimiento.

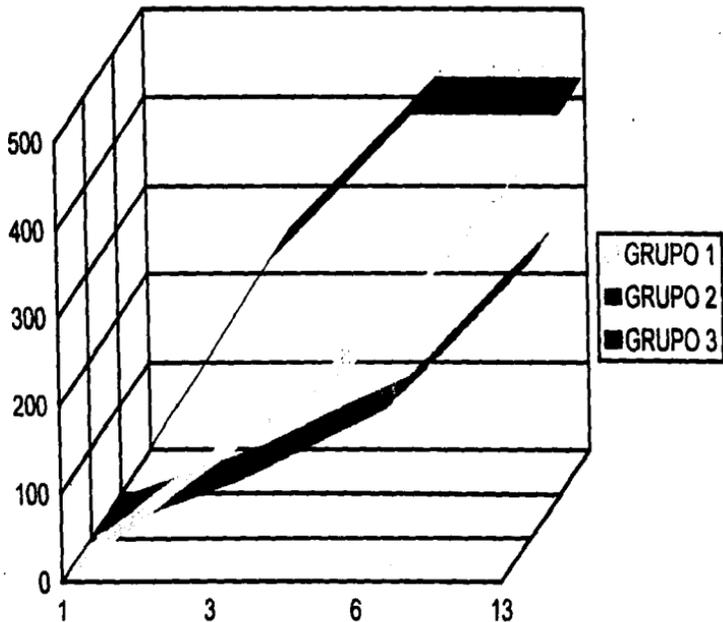
*Tabla. 8*

**EFFECTOS SECUNDARIOS A LA APLICACIÓN DE LA VACUNA.  
PORCENTAJE POR TOTAL DE DOSIS APLICADAS.**

<b>EFFECTO SECUNDARIO</b>	<b>No.EVENTOS.</b>	<b>%</b>
<b>DOLOR LOCAL</b>	13	5.3
<b>COLOR ROSADO</b>	2	0.8
<b>INFLAMACIÓN LOCAL</b>	5	2.0
<b>FATIGA</b>	10	4.0
<b>CEFALEA</b>	7	2.8
<b>URTICARIA</b>	7	2.8
<b>FIEBRE</b>	5	2.0



# NIVELES DE ANTI HBsAg POR GRUPOS PACIENTES CON IRC VACUNADOS



# PORCENTAJES DE SEROPROTECCION PACIENTES CON IRC VACUNADOS

