

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DELEGACION N° 3. SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**PROTECCION CONTRA HEPATITIS B A LARGO PLAZO EN
PACIENTES CON INFLUENCIA RENAL CRONICA EN DIFERENTES
ESTUDIOS. UTILIZANDO DIVERSAS DOSIS Y VIAS DE
ADMINISTRACION VACUNAL**

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA**

P R E S E N T A :

DRA. GABRIELA RODRIGUEZ GOMEZ

ASESOR: DR. GUILLERMO VAZQUEZ ROSALES

COLABORADORES: QBP. MARIA TEREA ALVAREZ Y MUÑOZ

DR. FORTINO SOLORIZANO SANTOS

MEXICO D.F.

2004.



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.

Rodríguez-Gómez G, Vázquez-Rosales G, Álvarez-Muñoz MT, Solórzano Santos F. PROTECCION CONTRA HEPATITIS B A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN DIFERENTES ESTADIOS, UTILIZANDO DIVERSAS DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION VACUNAL. Servicio de Infectología y Nefrología, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

ANTECEDENTES: La vacunación contra Hepatitis B (HB) se recomienda en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) por ser sujetos de alto riesgo ya que son sometidos a hemodiálisis, transfusiones y trasplantes. Se conoce que la vacuna contra la hepatitis B es menos efectiva en pacientes con IRC y existe escasa información del comportamiento de los anticuerpos contra el virus de hepatitis B (VHB) cuando son sometidos a estos procedimientos, así como de la inmunidad a largo plazo en este tipo de pacientes

OBJETIVO: Describir la eficacia de la vacuna contra hepatitis B en una cohorte de niños con IRC durante un seguimiento de 5 años a partir de su aplicación. Comparar por diferentes estadios de IRC y describir el comportamiento de anti-HBs en pacientes sujetos a trasplante y hemodiálisis.

METODOLOGÍA: Diseño: estudio experimental. Se incluyeron a los pacientes con IRC que se atendieron en el Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del CMN S XXI en el periodo de 1994-95 y que recibieron la vacuna recombinante contra el VHB. Se asignaron en tres grupos diferentes: **Grupo I:** Formado por niños con IRC solo con tratamiento médico (estadio temprano), que recibieron 20 ug de la vacuna por cuatro dosis vía IM. **Grupo II:** Niños con IRC bajo tratamiento con diálisis peritoneal (estadio tardío) con igual esquema de vacunación. **Grupo III:** Niños con IRC en estadio temprano quienes recibieron esquema de vacunación con 2.5ug vía ID por 8 dosis cada 2 semanas y al 12º mes recibieron 20 ug IM. Se tomaron muestras séricas a los 1, 3, 6 y 12 meses y a los 2, 3, 4 y 5 años de seguimiento, realizándose determinación de Anti-HBs mediante la técnica de ELISA (AUSAB, ABBOTT Labs.). Se analizaron los expedientes de los pacientes para determinar la relación entre los niveles de anticuerpos y el tratamiento recibido.

RESULTADOS: Se incluyeron las determinaciones serológicas de 65 pacientes: 21 del grupo I, 35 del grupo II y 9 del grupo III, sin embargo solo fue posible obtener los expedientes de 34 pacientes para la descripción del tratamiento. Los promedios de edad al inicio de la vacunación fue de 9.1, 9.0 y 7.2 años para cada grupo respectivamente. Catorce correspondieron al sexo femenino (41.1 %). El porcentaje de seroprotección a los 12 meses se encontró por arriba del 90% en los tres grupos estudiados, existiendo diferencia significativa en los niveles de anti-HBs a favor del grupo I. En los años siguientes los niveles de anti-HBs en este grupo fueron mayores que en los otros dos, sin embargo al quinto año de seguimiento no hubo diferencia significativa entre los tres grupos analizados. El porcentaje de seroprotección al 5º año fue de 89%, 40% y 80% por cada uno de los grupos respectivamente. Existieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con seroprotección entre los grupos I y II en todos los momentos del seguimiento, no así entre los grupos I y III, y entre el II y III. De los pacientes sometidos a trasplante se encontró que 16/34 pacientes fueron sometidos a tal procedimiento. Tres correspondían a los grupos I y III y 13 pacientes al grupo II. Al final del seguimiento, dos del primer grupo y solo tres del segundo continuaron con niveles elevados de anti-HBs. Debido a sero-reversión, 7 de los 13 pacientes trasplantados del grupo II fueron revacunados, 1 antes y 6 después del trasplante.

CONCLUSIONES: a) Los porcentajes de seroprotección son mayores a los descritos en otros sujetos inmunocomprometidos. b) Los pacientes vacunados en estadios tempranos de la IRC tienen una concentración y porcentaje de seroprotección mayores. c) La aplicación de dosis pequeñas tiene una eficacia similar a la dosis habitual. d) La duración de la inmunidad se mantiene a los 5 años de seguimiento en más del 80% de los pacientes vacunados en estadios tempranos. e) Los niveles de anti-HBs disminuyen al someter a los pacientes a hemodiálisis y a trasplante renal.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS	23

I. INTRODUCCION

La hepatitis viral es una infección sistémica caracterizada principalmente por inflamación y disfunción del hígado.

Se ha descrito como "ictericia" desde los tiempos de Hipócrates y en la literatura China de 1000 años A.C. La primera referencia clara de la hepatitis B (HB) aparece en 1883, con un brote de hepatitis entre los trabajadores de un astillero en Bremen, Alemania teniendo como antecedente haber recibido vacunación contra la viruela que tenía linfa humana. Posteriormente en la Segunda Guerra Mundial cobró nuevamente importancia por la aparición de brotes de ictericia dos a seis meses más tarde de haber usado suero en los diferentes campos de batalla, obtenido de donadores probablemente portadores. En 1965, Blumberg¹ detectó un antígeno en el suero de un aborigen australiano y lo denominó antígeno Australia y a principios de los 70's se reconoció como marcador específico para el virus de la Hepatitis B (VHB) denominándose como antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg).¹

La hepatitis B es causada por el hepadnavirus tipo 1, es el único de su clase que afecta seres humanos. Se compone de un núcleo o core y una cubierta o superficie. El núcleo contiene una cadena parcial de ácido desoxirribonucleico doble.²

Como huésped de este virus, los hepatocitos humanos son células que permiten la replicación del virus.

La enfermedad por VHB, es importante ya que su distribución es mundial y se considera que hay más de 300 millones de portadores en el mundo y que 75 a 100 millones de ellos fallecerán por cirrosis o carcinoma hepatocelular.² y además es la causa de un 80% de los casos de cáncer primario del hígado en los países en donde los portadores de VHB exceden al 10%. En éstos la HB explica hasta un 3% del total de la mortalidad.²⁻⁵

La prevalencia de la HB en la población general de México es desconocida. En estudios de poblaciones de alto riesgo (profesionales de la salud) y en mujeres embarazadas, la prevalencia del HBsAg fue de 1.2% y 0.26%, respectivamente.⁶

La aparición de síntomas de HB aguda se relaciona directamente con la edad, mientras que el desarrollo de infección crónica mantiene relación inversa con la misma.⁶ El VHB se encuentra en altas concentraciones en sangre, semen, secreciones vaginales y saliva de individuos infectados. De acuerdo a la forma de transmisión de la misma, se han constituido grupos de riesgo para la transmisión del VHB, así pueden existir grupos con mayor riesgo por prácticas sexuales, receptores transfusionales, el uso de sustancias intravenosas, sujetos en unidades de diálisis peritoneal o unidades de oncología donde están expuestos individuos inmunocomprometidos; y el mismo personal de salud, personal que atiende instituciones con enfermos con alteraciones mentales, policías y bomberos.^{1, 7-11} No es posible determinar la causa de la infección en aproximadamente 40% de las personas infectadas.

El periodo de incubación promedio es de 60 a 90 días. El comportamiento clínico de la infección por VHB puede ser inadvertido, o más a menudo anictérica que sintomática. La

presentación clínica de hepatitis B es indistinguible de otros tipos. 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 evolución de la enfermedad hacia la hepatitis fulminante es del 1% y del 3 al 7% para la cronicidad, cirrosis hepática o carcinoma.¹

Su diagnóstico etiológico se realiza por determinación de los marcadores serológicos específicos, tales como: HBsAg que se presenta desde el periodo de incubación al final del periodo agudo. El anticuerpo contra Anti-HBs aparece cuando disminuye dicho antígeno y se relaciona con la desaparición de la enfermedad. El anticuerpo contra el antígeno central (HBcAg) durante la fase aguda, con la desaparición de la inmunoglobulina M (IgM) al final del periodo de convalecencia y persistencia del tipo G (IgG).^{1, 12-16}

Ninguna medida terapéutica ha mostrado tener efecto beneficioso sobre la enfermedad después del comienzo de ella, por lo que las medidas preventivas tienen un notable valor, las cuales incluyen acciones de control ambiental y utilización de inmunización tanto pasiva como activa, que confieren inmunidad a individuos o grupos.⁴

La profilaxis postexposición fue posible en 1977 con la aplicación de Inmunoglobulina específica de la HB la cual muestra su efectividad en un 75% cuando se usa una semana después del evento de exposición.⁴

La vacuna activa contra la hepatitis B fue desarrollada en 1971, cuando Krugman, Giles y Hammond utilizaron sueros humanos que contenían HbsAg inactivado con calor a 98°C, durante un minuto, y un año después Soulier y colaboradores efectuaron estudios en voluntarios, a quienes se aplicó plasma obtenido por plasmaféresis de portadores crónicos que contenía HbsAg, inactivado a 60°C durante 10 horas. Estas experiencias mostraron una relativa eficacia, pero tenían el riesgo de producir infección en algunos individuos.^{4, 14, 17, 18}

Posteriormente se creó la segunda generación de vacunas de hepatitis B, desarrolladas a partir de plasma humano purificado e inactivado mediante métodos biofísicos y bioquímicos, que contienen HbsAg, con lo cual en 1981 se autorizó la primera vacuna en Francia y Estados Unidos de Norteamérica.^{3, 4, 18}

La vacuna Hevac B (Pasteur Vaccins), y la Heptavax B (Merck Sharp & Dohme) liberadas para el mercado en 1981. Ambas se deben aplicar tres dosis, cada dosis de 0.5ml en niños menores de 5 años de edad y 1ml en mayores de 5 años de edad. En pacientes sometidos a hemodiálisis o inmunodeficientes, la dosis debe comprender el doble de la que corresponde según la edad.^{4, 18, 19}

En 1986 se desarrollaron, mediante técnicas de ingeniería genética, tres vacunas, llamadas de tercera generación, en dos de ellas las partículas de HBsAg son expresadas en células de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*): Engerix (SKF Pitt) y Recombivax HB (Merck Sharp & Dohme); la tercera, Genhevac B (Pasteur Vaccins) es elaborada en células de mamíferos (células de ovario de criceto chino) y contiene tanto el antígeno S como el pre-S.²⁰

Para las vacunas Energix y Recombivax HB, la dosis en niños menores de 10 años de edad es de 0.5ml; en los mayores de 10 años la dosis corresponde a 1ml, en 3 dosificaciones con un intervalo de un mes entre la primera y la segunda, y la tercera a los 6 meses de iniciado el plan. La dosis de la vacuna Gelhevac B es de 0.5ml, independiente de la edad, en cuatro dosificaciones: las tres primeras con un intervalo de un mes entre ellas y la cuarta a los 12 meses de iniciada la vacunación. En pacientes con inmunodeficiencia o sometidos a hemodiálisis, la conducta es similar a la que se sigue en las vacunas de segunda generación, es decir, ha de duplicarse la dosis que corresponda. Hay estudios que demuestran una buena respuesta inmunógena con la aplicación intradérmica a bajas dosis.⁴

Las tres vacunas han mostrado ser sumamente seguras, inmunógenas y eficaces en la prevención de la hepatitis B. Los efectos colaterales son escasos: síntomas locales, como enrojecimiento o induración en 3 a 29% de pacientes, fiebre en 1 a 6% de los casos, respectivamente. La anafilaxia es extremadamente infrecuente.^{4, 21-23}

Se ha llevado a cabo la aplicación y seguimiento de la vacuna para determinar el tiempo de protección proporcionada examinándose en 4 años de la aplicación, un grupo de sujetos adultos sanos quienes recibieron tres 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 de 12 meses y encontraron inicialmente niveles de seroprotección mayor de 10 UI/L en ambos grupos, considerándose de igual respuesta, sólo 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.^{24, 25}

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 es relación a la de los 6 meses, los niveles alcanzados son más rápidos, y se nivela 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 o más de los niveles originales.²¹

Se ha observado que el porcentaje de seroconversión después de cada vacuna es menor en sujetos mayores, considerándose como mejor respuesta a 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 anticuerpos a la vacunación con dosis de 10 ug parece ser significativamente mejor que en los adultos que recibieron 20 ug.²¹

Diferentes grupos de sujetos 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.²¹

En pacientes con IRC, la transmisión parenteral de VHB es común, debida a los procesos de hemodiálisis, transfusiones y transplantes, la respuesta a la vacuna recombinante es de

50 a 80% de seroprotección.²⁵ Los pacientes con diálisis peritoneal responden mucho mejor (93.3%) que los pacientes con hemodiálisis (66.7%).^{26, 27}

Se ha discutido sobre la causa de una menor respuesta de los pacientes con IRC a la vacuna VHB, planteándose para ello a la anormalidad inmunológica presente en estos 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-8.²⁸⁻³⁰

Se ha observado que el aumento en la edad, tiene una influencia negativa con la formación de anticuerpos, así como las concentraciones séricas de urea antes del inicio de la diálisis, por el contrario los niveles de albúmina sérica se correlacionan positivamente con la formación de anticuerpos.³¹

Para valorar la respuesta a la aplicación de la vacuna se han hecho ensayos en adultos utilizando diferentes dosis, reportándose por Bruguera, que utilizando la vacuna recombinante a dosis de 20 ug y 40ug en 277 adultos con IRC y programa de diálisis, la vacunación de 40 ug dio mejor respuesta; el porcentaje de seroconversión fue mayor después de la tercera dosis, pero no así después de la cuarta dosis en relación con el grupo de 20 ug.²⁹ Otros estudios publicados refieren que el seguimiento a largo plazo para determinar el tiempo en que permanecen los anticuerpos después de la aplicación de la primera dosis de 20 ug, mostraron seropositividad en 73% al año, persistiendo en el 41% después de 3 años, tomando como seroprotección, títulos mayores de 10 UI/L.^{32, 33}

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 UI/L en el 94% de la aplicación IM contra 89% de la vía ID, aceptándose entonces como protección por ser el porcentaje mayor del 85%.³⁴

Maringi comparó la aplicación de 40 ug IM de la vacuna recombinante para los pacientes con IRC adultos a los 0, 1, 2, 6 meses, contra la aplicación ID de 5 ug cada 2 semanas, reportando un título de protección mayor de 10 UI/L en ambos grupos.³⁵

En este tipo de pacientes se han buscado otros medios para mejorar la respuesta inmunológica a esta 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 (40 ug), administrada en vía intradérmica cada dos semanas durante 26 semanas.³⁵ 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 intradérmica.³⁵

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 era 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 grupos.³⁶

Para mejorar la seroprotección, se han empleado diferentes estrategias tales como aumentar la dosis, vacunación antes del inicio de la diálisis, aplicación subcutánea, uso de interleucina, con resultados insatisfactorios.

Hace 5 años en el laboratorio de Virología del hospital de Pediatría se realizó un estudio para evaluar la eficacia de la vacuna recombinante en niños con IRC, en etapas tempranas y tardías de la enfermedad, determinando los niveles de anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB en respuesta a diferentes dosis de vacuna contra VHB. De 103 pacientes que se asignaron en 3 grupos: 1) 25 pacientes con IRC en estadio temprano, (únicamente bajo tratamiento farmacológico); 2) 67 pacientes con IRC en estadio tardío (tratamiento con diálisis peritoneal o hemodiálisis) fueron vacunados con esquema estándar de 20mg IM a los 0, 1, 2 y 12 meses; 3) 11 pacientes con IRC con estadio temprano (sólo con dosis bajas de tratamiento farmacológico) fueron vacunados con 8 microdosis de 2.5mg ID y 1 refuerzo. Los anticuerpos contra los antígenos séricos de HBsAg se midieron a los 0, 3, 6, 9 y 12 meses. Se encontró en los grupos 1 y 3 desarrollaron seroconversión temprana (50% en el primer mes). En pacientes con diálisis la seroconversión ocurrió en 91% al mes 13, pero con menor concentración que en el grupo 1 y/o grupo 3. Se encontró una mejor respuesta en los pacientes vacunados en estadios tempranos. Los niveles de anticuerpos fueron similares en los grupos 1 y 3 (con pequeñas dosis), los cuales fueron similares para producir dosis eficaces de inmunidad en niños con IRC.²⁶

Los niveles de anticuerpos contra hepatitis B deben ser monitorizados cada año y la vacuna debe readministrarse cuando los anticuerpos descienden por debajo de 10 UI/L.³⁷⁻³⁹

En conclusión la vacuna recombinante de hepatitis B producida por ingeniería genética tiene una excelente inmunogenicidad en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos con una tasa de seroprotección de 85 a 100% al mes después del término de las 3 dosis de vacunación, con buena tolerabilidad. La seroprotección se define como presencia de anticuerpos contra HbsAg con títulos mayores de 10 UI/L. La inmunogenicidad disminuye en pacientes con estado inmunológico alterado como pacientes con hemodiálisis o en tratamiento contra enfermedades malignas. Confiere inmunidad por 10 años. Actualmente es recomendada por el Centro de Control y Prevención de enfermedades infecciosas para su administración tanto en campañas de vacunación como en grupos de riesgo.^{40, 41}

No existe información acerca de la duración de la inmunogenicidad en niños con IRC en diferentes estadios inmunizados con vacuna contra el VHB. En pacientes adultos en hemodiálisis en un estudio realizado por Eardley con seguimiento a 24 meses de pacientes en hemodiálisis encontró que aquellos pacientes que recibieron tratamiento con esteroides tuvieron una respuesta menor que los que no los recibieron. Los niveles de seroprotección se perdieron hasta en 44% de los pacientes y la magnitud de los niveles de anticuerpos fue menor en pacientes que al término del esquema de vacunación lograron niveles entre 10 a 100UI/L.⁴²

II. OBJETIVOS

GENERAL:

Describir la eficacia de la vacuna contra hepatitis B en una cohorte de niños con IRC durante un seguimiento de 5 años a partir de su aplicación. Comparar por diferentes estadios de IRC y describir el comportamiento de anti-HBs en pacientes sujetos a trasplante y hemodiálisis.

ESPECIFICOS:

Determinar el porcentaje de pacientes con IRC inmunizados con vacuna contra el HBV que conservan Anti-HBs en valores de seroprotección al año, 2, 3, 4, y 5 años de seguimiento.

Determinar si existen diferencias en los niveles de Anti-HBs, entre los pacientes con IRC vacunados en estadios tempranos y tardíos, a 5 años de seguimiento.

Determinar si existen diferencias en los niveles de Anti-HBs entre los pacientes con IRC en estadios tempranos, vacunados con dos esquemas diferentes, a 5 años de seguimiento.

Establecer el efecto que se produce sobre los porcentajes de seroprotección de Anti-HBs en aquellos niños con IRC que son sometidos a trasplante o hemodiálisis.

III. MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio.

Se incluyeron todos los pacientes con IRC que se atienden en el Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría del CMN S XXI, que recibieron la vacuna recombinante contra el VHB y que tuvieron seguimiento por más de un año del nivel de anticuerpos contra el VHB, realizado en el laboratorio de Virología de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del H. De Pediatría del CMN S XXI desde 1994 al 2000.

Se excluyeron a los pacientes que habiendo iniciado esquema de vacunación no completaron las dosis de y aquellos pacientes que durante el seguimiento presentaron datos serológicos compatibles con infección por VHB.

1.1 Definición de las variables.

La IRC es 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 requieren de manejo con algún método de diálisis.

La vacuna recombinante contra VHB utilizada es 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.

Objetivo 1.

Variable independiente. Tiempo posterior a la aplicación de la vacuna recombinante de Hepatitis B. Variable cuantitativa, continua. Dada en años.

Variable dependiente. Porcentaje de pacientes con concentración sérica de Anti-HBs por arriba del límite de seroprotección (>10 UI/L). Variable cuantitativa, continua.

Objetivo 2.

Variable independiente. Estadio temprano o tardío de la enfermedad. Variable cualitativa.

Variable dependiente: Concentración sérica de Anti-HBs arriba del límite de seroprotección. Variable cuantitativa, continua, expresada en UI/L.

Objetivo 3.

Variable independiente: Esquema de inmunización. Variable cualitativa.

Variable dependiente: Concentración sérica de Anti-HBs arriba del límite de seroprotección. Variable cuantitativa, continua, expresada en UI/L.

Objetivo 4.

Variable independiente: Tratamiento instituido al paciente ya sea hemodiálisis o bien trasplante renal. Variable cualitativa.

Variable dependiente: Porcentaje de pacientes que pierden anticuerpos <10 UI/L.
Variable cuantitativa, continua, expresada en porcentaje.

2. PROCEDIMIENTO:

Desde 1994 al 2000 se inició la inclusión de pacientes con IRC en diferentes estadios de la enfermedad a un protocolo de vacunación contra el virus de VHB.

Se asignaron en tres grupos diferentes:

Grupo I: Formado por niños con IRC en estadio temprano, es decir sin algún programa de diálisis, que recibieron 20 ug de la vacuna recombinante contra VHB por dosis, por vía IM, administrándose 4 dosis a los 0, 1, 2 y 12 meses.

Grupo II: Niños con IRC en estadio tardío (programa de diálisis) quienes recibieron un esquema de inmunización de 20 ug de la vacuna recombinante contra VHB por dosis vía IM en 4 dosis a los 0, 1, 2 y 12 meses.

Grupo III: Niños con IRC en estadio temprano quienes recibieron esquema de vacunación con 2.5ug vía ID por 8 dosis cada 2 semanas y al 12º mes recibieron 20 ug IM.

Los niños del grupo I y III fueron asignados al azar a los diferentes esquemas de vacunación.

Se tomaron muestras séricas durante el primer año de seguimiento a los 1, 3, 6 y 12 meses y posteriormente a los 18 meses, 2, 3, 4 y 5 años de seguimiento, realizándose determinación de Anti-HBs mediante la técnica de ELISA cuantitativa (ABBOTT Labs. Chicago Ills), 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 UI/L. Esta determinación se realizó en el Laboratorio de Virología de la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias de la Coordinación de Investigación.

A la respuesta sérica con una concentración de anti HBs >10 UI/L se le llamó respuesta adecuada, aquella con niveles de 10-100 UI/L se le denominó pobre respuesta y aquella con niveles por arriba de 100 UI/L se les denominó buena respuesta.

Se analizaron los expedientes de los pacientes para determinar la relación entre los niveles de anticuerpos y el tratamiento recibido, incluyendo diálisis peritoneal, hemodiálisis o transplante renal.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizaron parámetros de estadística descriptiva, como media (edad, peso), mediana (concentración de Anti-HBs) y porcentajes.

Además se utilizaron las pruebas estadísticas de comparación de dos grupos independientes para los niveles de anticuerpos entre grupos (U de Mann-Whitney) así como ANOVA para comparación en un grupo entre los diferentes tiempos de seguimiento. La comparación en el porcentaje de seroprotección en cada corte entre los grupos se realizó por Prueba exacta de Fisher.

Para este estudio de investigación se consideró lo establecido en la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos, así como lo establecido por la normatividad institucional en materia de investigación clínica.

Se solicitó carta de consentimiento informado a los padres cuando se incluyeron en el protocolo. No se afectó la integridad del paciente por las maniobras realizadas en este proyecto de investigación.

IV. RESULTADOS

En 1994 se inició el seguimiento de una cohorte de pacientes con IRCT, inicialmente se incluyeron 65 pacientes divididos en tres grupos de tratamiento, 21 del grupo I, 35 del grupo II y 9 del grupo III, sin embargo solo fue posible obtener el expediente de 34 pacientes con seguimiento serológico al año, 22 pacientes al segundo año, de 20 al tercero, de 17 al cuarto, y de 17 al quinto año de seguimiento. Las principales causas por las que no se contó el expediente para revisión fueron alta por mayoría de edad o defunción.

De los expedientes con que se contó para revisión, los promedios de edad al inicio de la vacunación fue de 9.1, 9.0 y 7.2 años para cada grupo respectivamente. Catorce correspondieron al sexo femenino (41.1 %) y 20 al sexo masculino (58.9%). (Tabla 1)

Para comparar los niveles de anti-HBs y porcentaje de seroconversión entre los diferentes grupos de vacunación, se decidió tomar todos los pacientes de los cuales se tuvieran registros en la base de datos del laboratorio de Virología durante los 5 años de seguimiento, obteniéndose las concentraciones de anti-HBs de 65 sueros al final del primer año de seguimiento, 41 en el segundo, 38 en el tercero, 33 al cuarto y 29 al quinto. Sin embargo para estudiar el efecto de los diferentes tratamientos a los cuales fueron sometidos los pacientes, se decidió analizar exclusivamente aquellos que tuvieran expedientes disponibles para su análisis.

Se encontró diferencia significativa en los niveles de AntiHBs del primer al 12o mes de seguimiento en cada grupo, sin embargo del 2o al 5o año de seguimiento los niveles de anticuerpos permanecieron estables, siendo la diferencia encontrada no estadísticamente significativa, en parte probablemente debido al tamaño de la muestra ya que conforme transcurrió el tiempo los pacientes se fueron perdiendo quedando al 5o año únicamente el 43%, 43% y 55.5% de cada grupo respectivamente (Tablas 2 y 3, Gráfica 1).

Si se encontró diferencia de los niveles de antiHBs estadísticamente significativa al primer año de seguimiento entre los diferentes grupos. En los años siguientes los niveles de anticuerpos en el grupo I fueron mayores que en los otros dos, sin embargo al quinto año de seguimiento no hubo diferencia entre los niveles de antiHBs entre los tres grupos analizados (Tablas 2 y 3, Gráfica 1).

El porcentaje de pacientes que tuvieron niveles de anticuerpos de seroprotección fue significativamente mayor al año y a los 5 años en comparación con el primer mes en cada uno de los grupos. El 100% de los pacientes del grupo III seroconvirtieron al año de seguimiento, sin embargo en el grupo I la seroconversión ocurrió en el 95.2% y en el grupo II el 91.4%. El porcentaje de pacientes con anti-HBs > de 10 UI/L disminuyó a los 5 años en el grupo I a 88.8% (8/9), en el grupo II a 40% (6/15) y en el grupo III al 80% (4/5). Sin embargo se perdió el seguimiento del 53% de los pacientes al final del quinto año. Existieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con seroprotección entre los grupos I y II en todos los momentos del seguimiento, no así entre los grupos I y III y II y III. (Tabla 4, Gráfica 2)

En el grupo I se encontró un paciente sin respuesta y el resto (20) con valores de anti-HBs mayores de 100 UI/L, clasificándose como buena respuesta, en el grupo III, solo hubo un

paciente clasificado como pobre respuesta con niveles de anti-HBs entre 10 y 100 UI/L, en el seguimiento a 12 meses. La mayor variación se encontró en el grupo II, de 35 pacientes que iniciaron vacunación con diálisis peritoneal, en el que se encontraron a los 12 meses 3 pacientes sin respuesta, 8 con pobre respuesta y 24 con niveles de anti-HBs mayores de 100 UI/L, es decir buena respuesta. (Gráfica 3)

De los 4 pacientes con mala respuesta a la vacuna (<10 UI/L), 2 fueron revacunados con dosis estándar, obteniendo una respuesta adecuada con niveles de anti-HBs por arriba de 100 UI/L.

Entre los pacientes con pobre respuesta uno de ellos perteneciente al grupo II, posterior a la administración de la revacunación elevó sus niveles por arriba de 100 UI/L permaneciendo así al final del 5to año, el resto de los niños con pobre respuesta al final de los 5 años de seguimiento perdieron la seroprotección. Solo 3 de 23 pacientes con buena respuesta, al final de los 5 años perdieron la seroprotección. (Tabla 5)

De los 34 expedientes analizados, 11 pertenecieron al grupo I de los cuales 2 pacientes iniciaron diálisis peritoneal a los 3 años después de recibir la primer dosis de vacunación, y posteriormente recibieron trasplante renal. En ambos no se encontraron cambios en los niveles de anti-Hbs después del inicio de diálisis peritoneal ni después del trasplante, incluso uno de ellos perdió el trasplante requiriendo reinicio de diálisis peritoneal, sin embargo no se registraron cambios en los niveles de seroprotección de anti-HBs.

Los pacientes del grupo II (18 pacientes), todos ellos iniciaron esquema de vacunación con tratamiento de diálisis peritoneal. A los 6 meses en que se concluyó el esquema de vacunación 3 pacientes ya habían cambiado de diálisis peritoneal a hemodiálisis y 2 más recibieron trasplante renal. De los 5 pacientes que modificaron su tratamiento solo uno de ellos mostró disminución en los niveles de anti-Hbs pero conservando los niveles protectores mayores de 10 UI/L. A los 12 meses 5 pacientes más fueron trasplantados, siendo un total de 7 pacientes con trasplante renal, 1 con hemodiálisis y el resto (10) con diálisis peritoneal. Todos los pacientes que recibieron trasplante renal y un paciente que se encontraba con hemodiálisis a los 12 meses de seguimiento conservaron niveles de seroprotección por arriba de 10 UI/L, sin embargo 3 de ellos tenían niveles <100 UI/L. Un paciente con diálisis peritoneal se encontró con anti-HBs <10UI/L.

A los 2 años se siguieron en total 11 pacientes, 9 con trasplante y dos con hemodiálisis, ningún paciente conservó tratamiento con diálisis peritoneal. Siete pacientes conservaron títulos mayores a 10UI/L. Cuatro pacientes requirieron revacunación. Al final de los 5 años de tratamiento se conservaron en seguimiento 9 pacientes, 8 de ellos con trasplante, uno con hemodiálisis, solo 3 de ellos conservaron niveles de seroprotección por arriba de 10 UI/L, y un paciente recibió revacunación.

Del grupo III (5 pacientes), un paciente ingresó a diálisis peritoneal al año de seguimiento, requiriendo trasplante renal a los 3 años. Este paciente presentó pérdida de los niveles de seroprotección a los 2 años requiriendo de revacunación durante el tratamiento dialítico, sin obtenerse respuesta de anticuerpos protectores.

Al analizar exclusivamente los pacientes sometidos a trasplante se encontró que 16/34 pacientes fueron sometidos a tal procedimiento. Tres correspondían a sujetos vacunados tempranamente durante la IRC, mientras que 13 pacientes fueron vacunados en estadios tardíos de la IRC. Uno de los tres pacientes vacunados en estadios tempranos y sometidos al trasplante perdió la seroprotección incluso antes del trasplante, en tanto que los otros dos pacientes continuaron con niveles elevados de anti-HBs. Debido a determinación de niveles bajos de anti-HBs, 7 de los 13 pacientes trasplantados pertenecientes al grupo II fueron revacunados, 1 antes y 6 después del trasplante. De este grupo 2 pacientes obtuvieron niveles >100 UI/L, 1 paciente solo 20 UI/L y 2 pacientes no respondieron al nuevo esquema.

V. DISCUSIÓN

Los pacientes con IRC forman un grupo de riesgo para la adquisición de infección por VHB, ya que son expuestos a hemodiálisis, transfusiones sanguíneas y finalmente a trasplante renal. En reportes previos en nuestro hospital se ha encontrado una prevalencia de infección por VHB en pacientes multitransfundidos del 5.6%⁴³, siendo por lo tanto evidente la necesidad de que este tipo de pacientes cuente con inmunización adecuada. Sería ideal que estos pacientes contaran al inicio de su tratamiento con una inmunización activa suficiente para garantizar que durante estos eventos aún con una exposición al VHB, no se produjeran infecciones que resultaran en complicaciones agregadas a su ya difícil manejo.

Si bien la respuesta a la vacuna depende de múltiples factores del huésped como la edad, sexo, composición genética e inmunidad, también la forma de vacunación utilizando sitios inmunológicamente privilegiados como la piel, influyen en el éxito de la inmunización.

De acuerdo a los estudios reportados los niveles de seroprotección alcanzados en pacientes con insuficiencia renal crónica son de 50 al 80%²⁵, sin embargo en nuestro estudio se encontró un porcentaje de seroprotección a los 12 meses por arriba del 90%, en los tres grupos estudiados, tanto con esquema tradicional como utilizando microdosis intradérmica.

Esta respuesta puede estar en relación con la edad de vacunación ya que de acuerdo a los estudios reportados la respuesta es mejor en pacientes menores de 40 años de edad^{40,41}. Se ha reportado que el porcentaje de seroprotección alcanzado en recién nacidos sanos después de 3 dosis de vacuna de hepatitis B, es de 85 a 100%⁴⁴, similar a lo encontrado en nuestros pacientes. Además los niveles de anticuerpos alcanzados al final de la inmunización, son lo suficientemente elevados para detectarse aún en forma significativa al final de los cinco años de seguimiento en el 80% de los pacientes que se vacunaron antes de iniciar un procedimiento de diálisis.

En niños sanos, los estudios longitudinales han mostrado que el 50 al 85% continúan con concentraciones protectoras de anticuerpos de 9 a 15 años después de la vacunación⁴⁴. Estos resultados dan soporte a la recomendación de una vacunación a pacientes con IRC cuando el deterioro de la función renal no es extremo y aún existen mecanismos inmunológicos, como adecuada producción de IL-2, para alcanzar un porcentaje de respuesta y un nivel de anticuerpos suficiente para garantizar protección a largo plazo.

El porcentaje de serorreversión observado en los pacientes vacunados en estadios tardíos fue menor al reportado por Eardley y cols⁴² a los dos años de seguimiento (62% vs 44%). Si bien este grupo de pacientes fueron adultos en su mayoría con largo tiempo de tratamiento en hemodiálisis. En nuestra serie, durante los 5 años de seguimiento, el descenso en el porcentaje de los pacientes seroprotegidos fue de 90 a 40%, influyendo tanto el cambio de diálisis peritoneal a hemodiálisis como la inmunosupresión a la cual se ven sometidos los pacientes con trasplante renal. A este respecto, se ha reportado que aquellos pacientes bajo terapia esteroidea tienen un porcentaje de seroconversión menor que los que no son sometidos a dicho tratamiento. Por su etiología es probable que los pacientes

pediátricos con IRC sean sometidos en menor porcentaje a tratamiento con esteroides que los pacientes adultos, lo que influiría igualmente en el porcentaje de respuesta⁴².

Tradicionalmente se ha mencionado que el nivel máximo de anticuerpos logrado después de un esquema de vacunación contra VHB, predice la duración de la protección humoral. En forma global nuestro estudio mostró que la concentración de anti-HBs no varió en forma significativa entre los 12 meses y los 5 años de seguimiento. Es probable que este resultado se debiera no solamente a la pérdida de casos durante el seguimiento que redujeron el tamaño de la cohorte sino también a que en varias muestras el valor exacto de la concentración de anticuerpos no fue exhaustivamente determinado ya que requerían el realizar diluciones mayores de la muestra plasmática, reportándose solo el nivel máximo de 150 UI/L.

La respuesta en la producción de anticuerpos es más temprana en los pacientes en estadios tempranos de IRC que son inmunizados por la vía intradérmica, probablemente debido a las células dendríticas dependientes del sistema inmune presentes en dicho tejido. Es probable que en individuos sanos o con IRC que sufren exposición al VHB sin inmunización previa, este esquema pueda ser utilizado como método de inmunización rápida y efectiva. Además la concentración de anti-HBs lograda al final del esquema de vacunación es similar al logrado utilizando dosis completas del inmunógeno y persisten en el 80% de los pacientes a los 5 años de haberse iniciado. Cabe mencionar que aquellos pacientes que tuvieron una mala respuesta perdieron los niveles de seroprotección en forma más temprana que aquellos en los que se obtuvo una buena respuesta, independientemente del estadio de la IRC o de la dosis de vacunación empleada.

Todos los pacientes que se someten a trasplante de órganos deben recibir las vacunas recomendadas incluyéndose la vacuna contra HB, sin embargo no se encontraron reportes acerca de los niveles de anti-HBs en pacientes que reciben trasplante renal. A pesar de la mejoría en la función renal obtenida con el trasplante, es posible que la inmunosupresión a la cual son sometidos estos pacientes, altere en una forma importante la producción de inmunoglobulinas específicas, causando pérdida de la inmunidad lograda inicialmente. En nuestro estudio 6 pacientes perdieron los niveles de seroprotección posterior al trasplante y solo antes del procedimiento.

Es importante mencionar que actualmente el esquema nacional de vacunación incluye la vacuna contra hepatitis B durante el primer año de vida, lo cual puede mantener, como ya se mencionó previamente niveles de seroprotección de 9 a 15 años sin revacunación, lo cual puede proteger a las futuras generaciones antes de que presenten nefropatías que puedan conducirlos a IRC y requerir de programas de diálisis peritoneal y posteriormente a trasplante renal. Sin embargo se recomienda, aun cuando cuenten con esquema completo de vacunación contra hepatitis B, cuantificar los niveles de anti-HBs en el momento en que se detecte la nefropatía para administrar la dosis de refuerzo o esquema de revacunación según sea necesario.

VI. CONCLUSIONES

- a) Los porcentajes de seroprotección son mayores a los descritos en otros sujetos inmunocomprometidos.
- b) Los pacientes vacunados en estadios tempranos de la IRC tienen una concentración y porcentaje de seroprotección mayores.
- c) La aplicación de dosis pequeñas tiene una eficacia similar y mas rápida a la dosis habitual.
- d) La duración de la inmunidad se mantiene a los 5 años de seguimiento en más del 80% de los pacientes vacunados en estadios tempranos.
- e) Los niveles de anti-HBs disminuyen rápidamente al someter a los pacientes a hemodiálisis y a transplante renal.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Aach R, **Viral Hepatitis**. Feiging, R. Cherry, J. Pediatric Infection Disease, 3ª Edición. 1992; II: 677-97.
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. Tregnaghi M. **Vacuna contra hepatitis B**. Inmunizaciones. Temas de Pediatría. Asociación Mexicana de Pediatría A.C. 2001; 81.
5. Yeoh EK. **Hepatitis B virus infection in children**. Vaccine. 1990; 8 (suppl): S29-S30.
6. Kersenobich D et al. **Seroprevalencia de marcadores virales de hepatitis B en profesionales de la salud**. Estudio multicéntrico en México. Rev Invest Clin 1990;42:251.
7. Shapiro C. **Epidemiology of hepatitis B**. Pediatr Infect Dis 1993; 12:433
8. Gray D, Weber D. **Horizontal transmission of hepatitis B virus**. Lancet. 1989; 22: 889-93.
9. Piot P, Goilav C, Kegeles E. **Hepatitis B: transmission by sexual contac and needle sharing**. Vaccine. 1990; 8 (suppl): S37-S40.
10. Mulligan J, Stiehm E, **Neonatal hepatitis B infection: clinical and inmunologic considerations**. J Perinatol 1994;14:2
11. Jonas M. **Viral hepatitis**. Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker JAS, Watkins JB (eds). Pediatric gastrointestinal disease. Vol II. St Louis, Missouri: Mosby-Year Boob, 1996:1028.
12. Oleske J, Minnefor A, Cooper R, Ross J, Gocke D. **Transmission of hepatitis B en a classroom setting**. J Pediatr 1980;97:770.
13. Hadler SC. **Hepatitis B virus infection and health care workers**. Vaccine. 1990; 8 (suppl): S24-7
14. Kane M, Alter M, Halder S. **Hepatitis B infection in the United States**. Am J Med. 1989; 87 (suppl 3A): 11S-13S.
15. Eddieston A. **Overview of HBV pathogenesis**. Hollinger F, Lemon S, Margolis H (eds). Viral Hepatitis and liver disease. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990:234.
16. Balistreri W. **Hepatitis viral**. Ciin Ped North Am. 1989; 687-713.

17. Poovarawant Y, Sanpavat S, et al. **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): S56-9.
18. Hoofnagle H. **Toward universal vaccination against hepatitis B viral.** *N Engl J Med.* 1989; 321: 1333-4.
19. Wets D. **Vacunas de lactantes contra hepatitis B.** *Clin Ped Nort Am.* 1990; 627-643.
20. Stephanie J. **Development and production aspects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine.** *Vaccine.* 1990; 8 (suppl): S69-S73.
21. 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.
22. Goilav Ch, Piot P. **Vaccination against hepatitis B in homosexual men.** *Am J Med.* 1989; 87 (suppl 3A): 21S-25S.
23. Bruguera M, Cremades M. **Immunogenicity of a yeast-derived hepatitis B vaccine in hemodialysis patients.** *Am J Medicine.* 1989; 87 (suppl 3A): 30S-32S.
24. Scheirmann N, Gessemann M, Maurer C. **Persistence of antibodies after immunization with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine following two different schedules.** *Vaccine.* 1990; 8 (suppl): S44-6.
25. 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.
26. Vazquez G, Mendoza GL, Alvarez T et al. **Comparison of the response to the recombinant vaccine against hepatitis B virus in dialyzed and nondialyzed children with CRF using different doses and routes of administration.** *Adv Perit Dial.* 1997; 13: 291-6.
27. Mitwalli A. **Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling.** *Nephron.* 1996; 73: 417-20.
28. Drukker A, Schlesinger M. **The Immune System in Uremia.** *Ciid Nephrol Urol.* 1990; 10: 61-4.
29. Goldblum S, Reed W. **Host Defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis.** *Ann Internal Medicine.* 1980; 93: 597-613.
30. Bruguera 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): S47-9.

VIII ANEXOS

Tabla 1

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE EDAD Y SEXO POR GRUPO

GRUPO	EDAD (años)	FEMENINO		MASCULINO	
		No	%	No	%
I	9.1	3	27.2	8	72.8
II	9.0	11	61.1	7	38.9
III	7.2	0	0	5	100
Promedio	8.4	14	41.1	20	58.9

Tabla 2

PORCENTAJE DEL NIVEL DE Anti Hbs (UI/L) DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DURANTE EL PRIMER AÑO DE LOS PACIENTES CON DIFERENTES ESQUEMAS DE VACUNACION

GRUPO	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	P (T Student) 1 Vs 12 meses
	(n) $\bar{X} \pm DS$	(n) $\bar{X} \pm DS$	(n) $\bar{X} \pm DS$	(n) $\bar{X} \pm DS$	
I	(21) 12 \pm 21.9	(21) 134.3 \pm 127.2	(21) 239.6 \pm 142.8	(21) 395.2 \pm 113.0 *	<0.001
II	(35) 25.8 \pm 74.7	(35) 125.9 \pm 155.2	(35) 224.1 \pm 184.1	(35) 262.3 \pm 187.7 *	<0.001
III	(9) 56.2 \pm 102.3	(9) 237.5 \pm 141.1	(9) 310.4 \pm 153.3	(9) 349.2 \pm 158.8 *	<0.001

*Grupo I, Vs grupo II, Vs grupo III p=0.014 (ANOVA)

Tabla 3

PORCENTAJE DEL NIVEL DE Anti Hbs (UI/L) DURANTE EL SEGUIMIENTO A 5 AÑOS DE LOS PACIENTES CON DIFERENTES ESQUEMAS DE VACUNACION

GRUPO	2 años		3 años		4 años		5 años		p (T Student) 2añosVs5años
	(n)	X+DS	(n)	X+DS	(n)	X+DS	(n)	X+DS	
I	(14)	625.3+89.6	(13)	430.2+106.1	(10)	420+106.1	(9)	227.8+293.8 *	NS
II	(21)	293.6+651.3	(20)	125.6+172.9	(18)	108.5+167.6	(15)	108.5+172.3 *	NS
III	(6)	355.1+180.3	(5)	241+203.3	(5)	318+464	(5)	120+67 *	NS

*Grupo I, Vs grupo II, Vs grupo III p=0.39 (ANOVA)

Tabla 4

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

Grupo	1 mes		3 meses		6 meses		12 meses		2 años		3 años		4 años		5 años	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
I	7/21	33.3	16/21	76.1	19/21	90.4	20/21	95.2	13/14	92.8	12/13	92.3	9/10	90	8/9	88.8
II	8/35	22.8	21/35	60	29/35	82.8	32/35	91.4	13/21	61.9	12/20	60	9/18	50	6/15	40
III	5/9	55.5	8/9	88.8	9/9	100	9/9	100	5/6	83.3	4/5	80	4/5	80	4/5	80
Total	20/65	30.7	45/65	69.2	57/65	87.6	61/65	93.8	31/41	75.6	28/38	73.6	22/33	66.6	18/29	62.1

*1 mes Vs 12 meses p=0.0001 (Exacta de Fisher)

**1 mes Vs 5 años p=0.06 (exacta de fisher)

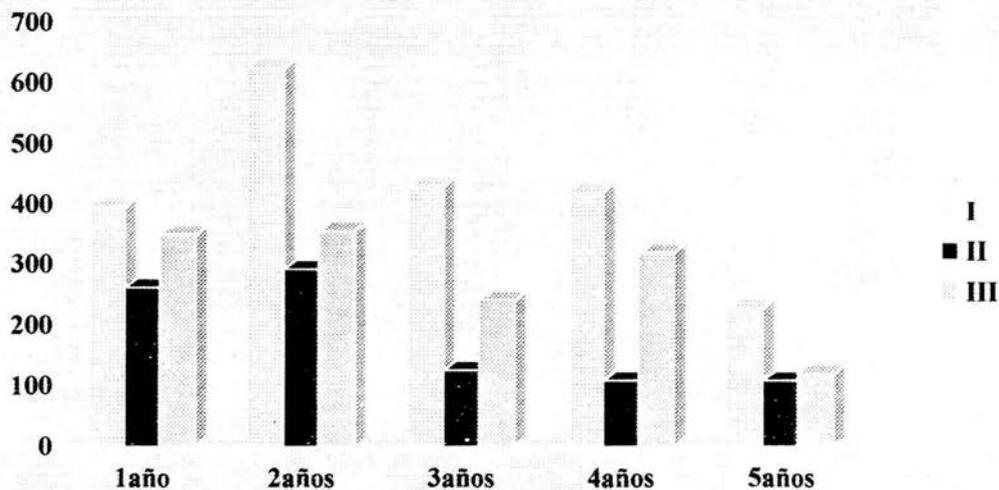
Tabla 5

CLASIFICACIÓN DE PACIENTES A LOS 12 MESES DEL INICIO DE LA VACUNACIÓN DE ACUERDO A LOS NIVELES DE anti-HBs UI/L

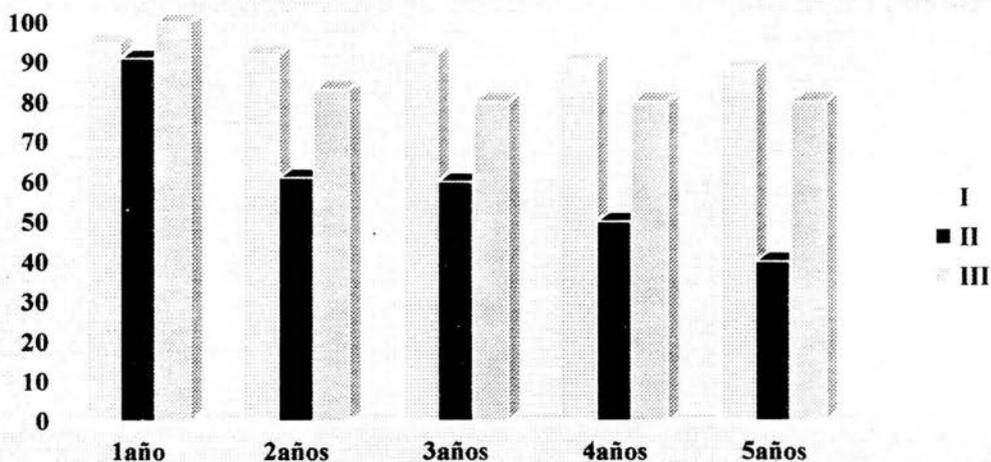
Grupo	Sin respuesta <10	Pobre respuesta 10-100	Buena respuesta >100
I	1	--	20
II	3	8	24
III	--	1	8

Gráfica 1.

PROMEDIO DEL NIVEL DE Anti-HBs (UI/L) DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIFERENTES ESQUEMAS DE VACUNACIÓN



Gráfica 2.
 PORCENTAJE DE SEROCONVERSIÓN DURANTE EL SEGUIMIENTO EN
 RESPUESTA A LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE VACUNACIÓN.



Gráfica 3.
 DETERMINACIÓN DE Anti-HBs EN 65 PACIENTES CON IRC DURANTE 5 AÑOS
 DE SEGUIMIENTO, POR NIVELES DE SEROPROTECCIÓN.

