

11230 / 31



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**VACUNACION INTRADERMICA CONTRA
VIRUS DE LA HEPATITIS B EN
PACIENTES EN HEMODIALISIS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
N E F R O L O G I A
P R E S E N T A :
AGUALUZ *del* HERNANDEZ PAREDES



MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

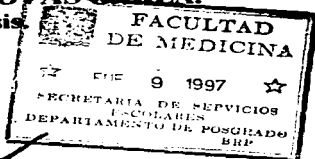
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

6001

Dr. HECTOR PEREZ-GROVAS GARZA.

Asesor de Tesis



[Handwritten signature]

Dr. JAIME HERRERA ACOSTA.

Profesor Titular del Curso de Nefrología.



[Handwritten signature]

SUBDIRECCION GENERAL

Dr. EDUARDO SALAZAR DAVILA.

Sub Director General de Enseñanza

INTRODUCCIÓN.

Desde el descubrimiento del virus de hepatitis B (VHB) en 1963 se ha descrito toda una gama de manifestaciones clínicas asociadas con la respuesta inmune del huésped contra el VHB, tanto a nivel hepático en forma aguda y crónica como a nivel extrahepático.

Entre los grupos de mayor riesgo de contagio y cronicidad del VHB, que además constituyen el mayor reservorio para la supervivencia del virus, se encuentran los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis. Esto se atribuyó inicialmente al uso indiscriminado de transfusiones sanguíneas y posteriormente al contagio persona-persona dentro de las unidades de diálisis tanto por la alta virulencia del VHB como por el estrecho contacto con productos sanguíneos que este tratamiento implica. Tanto por la alta incidencia de casos nuevos como por la frecuente evolución en estos pacientes hacia estadios crónicos se han implementado diferentes medidas para su erradicación.

El empleo de estrictas de normas de higiene, desinfección y aislamiento disminuyó en gran medida la incidencia de hepatitis B en las unidades de diálisis, el uso de gammaglobulina específica y más recientemente el descubrimiento de la vacuna específica contra el VHB brindó nuevas perspectivas para la erradicación de este virus. Las limitaciones para la producción de la vacuna derivada de plasma fueron resueltas por medio de la nueva tecnología de recombinación del DNA con lo que se produjo una vacuna más segura y a menor costo.

Las alteraciones del sistema inmune (humoral y celular) que ocurren en el paciente urémico y en el paciente en diálisis han dificultado la obtención de una adecuada protección contra el VHB a pesar de la aplicación de dosis dobles ó triples de la vacuna en esquemas de 3 a 6 aplicaciones por paciente; recientemente se han reportado casos de seroconversión después de la aplicación intradérmica de repetidas dosis en pacientes que previamente se habían catalogado como no-respondedores al esquema intramuscular habitual.

El presente trabajo fue diseñado para determinar la inmunogenicidad de la aplicación intradérmica (ID) de pequeñas dosis de vacuna recombinante en comparación con la seroconversión observada con la aplicación de 4 dosis de 40µg intramuscular de la misma vacuna en pacientes en hemodiálisis que no han tenido contacto previo con el virus y que no han sido vacunados previamente.

MARCO TEÓRICO.

HEPATITIS B.

La hepatitis B es un problema de salud de distribución mundial. su incidencia varía desde 0.1%-0.2% en los países desarrollados (EE.UU., Gran Bretaña), 3%-5% en Italia, hasta 10%-15% en África y América, existiendo además grupos de alto riesgo en los que la incidencia puede ser tan alta como 65% como lo son los homosexuales, drogadictos, personas expuestas a transfusiones múltiples (hemofílicos o enfermedades crónicas), o individuos con estrecho y continuo contacto con fluidos corporales contaminados, sangre o sus derivados (pacientes en hemodiálisis, médicos y personal de salud, odontólogos y técnicos de laboratorio o banco de sangre). (59, 121)

Existe una amplia gama de formas de presentación tales como:

La enfermedad subclínica que representa el 50-65% de los casos y la hepatitis anicterica que explica el 10-20%; ambas demostradas por la alta incidencia de portadores de marcadores serológicos para virus de VHB sin historia de ictericia o cuadros de hepatitis aguda clínica.

La hepatitis aguda que ocurre en 15-20% de los casos con diferentes grados de severidad incluyendo la hepatitis fulminante (1-2%) y que se presenta como consecuencia de una respuesta antigénica exagerada o masiva en el huésped con eliminación de los hepatocitos infectados por el virus.

Los estadios crónicos que se observan hasta en 10% de los casos. pueden persistir como portadores crónicos asintomáticos sin lesión histológica o evolucionar hacia estadios crónicos de la enfermedad como hepatitis crónica activa o crónica persistente y cirrosis hepática (25, 55, 98, 121). La evolución hacia hepatitis crónica activa (HCA) o hepatitis crónica persistente (HCP) está también determinada por la reacción inmune del huésped contra los antígenos virales como lo demostraron Nowicki y Waters al medir la producción de anticuerpos IgG contra el antígeno core o central del VHB (anti HBc), en pacientes con HCA y HCP y encontrar una correlación directa entre la producción de IgG y el daño hepatocelular en el tejido de biopsia. (98)

Hasta un 10% de los pacientes portadores del antígeno de superficie de VHB (HBsAg) pueden presentar una superinfección por el virus delta de la hepatitis (VHD), que es un virus RNA de 1.7 kilobases que requiere de la presencia del HBsAg para replicarse, aunque su mayor producto antigénico es el antígeno delta éste rara vez se encuentra en la circulación y la infección es detectada por medio de la determinación de anticuerpos IgG e IgM contra el virus delta de la hepatitis (anti-VHD). (121)

Por otro lado se ha relacionado el VHB con una mayor predisposición para el carcinoma hepatocelular, existiendo, además de la evidencia epidemiológica (138) para ésta asociación, datos que sugieren que la integración del genoma viral en el genoma del huésped (hepatocito) es determinante en la transformación maligna celular. (120)

También se ha asociado el VHB a enfermedades del sistema inmune (poliarteritis nodosa, vasculitis, crioglobulinemia), así como a diferentes grados de afección renal (glomerulonefritis membranosa, membranoproliferativa, cambios mínimos y mesangial). (67)

El virus de la hepatitis B no es citolítico, es decir que no destruye a la célula y se considera que la respuesta inmune del huésped a los antígenos virales presentes en la membrana del hepatocito (y en otras membranas celulares) es el mayor determinante del daño hepático. Aunque se ha detectado la presencia del VHB en otros fluidos corporales (saliva, semen, orina) en concentraciones potencialmente infectantes, se considera que la vía de transmisión es esencialmente hematogena. En los hijos de madres portadoras de HBsAg el contagio no se produce a través de la vena umbilical, sino por contacto con sangre en el canal del parto, o por el estrecho contacto que guarda la madre con el recién nacido después del nacimiento. (59, 138)

Siendo una enfermedad predominantemente humana y, dependiendo el virus de portadores humanos para su supervivencia, el estudio de esta enfermedad y su patogenia ha sido limitado. En experimentos de laboratorio se ha reproducido la enfermedad en algunas especies de chimpancés al inocularles sangre contaminada con virus humano. Se han identificado otros virus de la misma familia, aislados en especies animales (pájaros carpinteros WHV, patos de Pekín DHBV y ardillas de árbol GSHV), que son denominados de acuerdo a la especie afectada (siglas en inglés), los cuales se ha determinado que son específicos para cada especie y, exceptuando el VHB, no presentan estadios crónicos de la enfermedad. (120, 138)

VIRUS DE HEPATITIS B.

En 1963, Blumberg, Alter y Visnich (13), al observar que el suero de un paciente con hemofilia, que había sido expuesto a transfusiones múltiples, reaccionaba con el suero de un aborigen de Australia aparentemente sano, formando bandas de precipitación, diferentes a las isoprecipitinas anti-lipoproteínas observadas en otros pacientes multitransfundidos y no contra el suero de otros voluntarios sanos de diferentes países, denominaron a este "nuevo" antígeno como Antígeno Australia (AuAg) por haber sido identificado por vez primera en nativos de dicho país.

Posteriormente, estos mismos autores en 1965, estudiaron otros grupos de pacientes multitransfundidos encontrando diferente proporción de positividad para anticuerpos antilipoproteínas y anticuerpos contra el AuAg; con lo cual, se confirmó que se trataba de dos diferentes antígenos. Así mismo, Blumberg, realiza un estudio epidemiológico, para conocer la distribución de la positividad para el AuAg en poblaciones sanas de diferentes países y en pacientes con diferentes enfermedades con o sin antecedentes de transfusiones sanguíneas (13). Años después, ese mismo autor identificó otros grupos con alta incidencia de AuAg positivo, como los pacientes con síndrome de Down, en especial aquellos que habitan en casa-hogar comunitarias (15). Sin embargo, no se asoció con alguna entidad clínica específica hasta 1968-69, cuando Blumberg sospechó su relación con cuadros de hepatitis aguda y posibles portadores asintomáticos (78). Por otra parte, Gocke (49), estudió el suero de 77 pacientes con hepatitis aguda "no infecciosa" (denominada así por considerarse diferente de la hepatitis A, cuya transmisión directa persona-persona se conocía) encontrando que, el 63% mostraban positividad para un antígeno aislado de pacientes con historia de hepatitis, al cual denominó "Antígeno HS" y, que los títulos de éstos guardaban relación estrecha con la evolución clínica y bioquímica de cada paciente. En pacientes con otras afecciones hepáticas y con otras enfermedades infecciosas sin afección hepática, la misma determinación resultó negativa en 98% de los casos (49). En este mismo estudio tipificó la sangre de 1726 donadores encontrando positividad para el Antígeno HS (HSAg) en 8 casos y 4 de 6 receptores de esta sangre, que sobrevivieron más de una semana, presentaron hepatitis aguda con positividad para el HSAg, en tanto que los receptores de las otras unidades de sangre negativas para HSAG no desarrollaron hepatitis, así demostró la transmisión sanguínea del virus y su relación con hepatitis aguda (49). Prince demostró la presencia de AuAg en pacientes positivos para HSAG y viceversa, concluyendo que el HSAG encontrado en los pacientes con hepatitis "no infecciosa" (transmitida por suero), estaba íntimamente relacionado o bien, que se trataba del mismo AuAg (106); iniciándose desde entonces, el estudio de poblaciones en riesgo y la investigación para su control y prevención.

El VHB pertenece a la familia de los hepadnavirus, virus DNA hepatotróficos, cuyo genoma está constituido por un pequeño e incompleto DNA de doble cadena, que se replica en forma única mediante transcripción reversa de un RNA. Para su replicación debe introducirse dentro del hepatocito humano, donde el DNA viral es incluido en el núcleo celular y abierto, para convertirlo en un DNA helicoidal de doble cadena. El segmento que se pierde al romper el DNA circular viral es reproducido por medio de transcripción reversa, por la polimerasa de RNA celular, a un RNA de 3.5kb (pre-genoma) iniciando en el segmento terminal DR-1 hasta completar la doble cadena circular de DNA viral (genoma). El genoma es encapsulado juntamente con DNA polimerasa y DNA ligadora de proteína y,

posteriormente expulsado de la célula; alcanzando concentraciones en sangre hasta de 500µg/ml de antígeno viral ó 10 trillones de partículas virales por mililitro. (138)

Puede existir en la circulación en varias formas: *El virión completo*, que es la partícula DANE y cuya presencia indica replicación viral en la célula hepática; mide 42nm y esta compuesto por una cubierta externa (*HBsAg*) y una nucleocápside icosaédrica interna, esta última contiene: a) el antígeno core del virus de la hepatitis B (*HBcAg*) que mide 27nm, b) *DNA polimerasa* (enzima esencial para la replicación viral), c) *protein-cinasa activada* y d) una *doble cadena circular de DNA* con un segmento variable de cadena simple. Cuando éstas partículas se encuentran presentes en la sangre se puede identificar otro antígeno relacionado con la cápside y denominado antígeno e del VHB (*HBsAg*). Otra forma de presentación, que además es la que predomina en la sangre, es en forma de unas *partículas esféricas incompletas de 22nm*, o formas filamentosas largas que son antigénicamente idénticas a la superficie externa o cubierta del virus y, representan un excedente de la proteína de la cubierta viral. En los cuadros de infección aguda pueden alcanzar concentraciones de hasta 10^{12} a 10^{14} partículas por mililitro de suero. (112, 138)

El virión completo está formado por 300 a 400 moléculas de proteínas mayores y 40 a 80 moléculas de proteínas medianas y largas, cuya composición es similar a las partículas esféricas vacías de la cápsula del virus, sin embargo, existen diferencias en la relación que guardan los tres tipos diferentes de proteínas en las partículas esféricas vacías, (que representan la cubierta externa del virus), de pacientes con replicación activa o sin ella. Los pacientes portadores crónicos de HBsAg con replicación viral tienen concentraciones de moléculas de proteínas mayores y medianas similares al virión completo, pero la concentración de proteínas largas es 20 veces menos que en los viriones. En los casos en los que la replicación viral está ausente, estas partículas están compuestas principalmente por proteínas mayores, contienen menos del 1% de proteínas medianas y ausencia de proteínas largas, lo cual se relaciona con la unión del virus a las células hepáticas. (112, 138)

Se conocen cinco antígenos mayores para el VHB que son el HBsAg, HBcAg, HBcAg, DNA polimerasa y la proteína X.

El HBsAg, representa la cubierta externa del virus y se han identificado siete subtipos mayores, que son estructuralmente similares y están conformados por un grupo común de proteínas denominado a y una combinación de los subgrupos d/y ó w/r (adw, adr, ayw, ayr). La distribución de estos serotipos en la población mundial es desigual, por lo que se han utilizado como marcadores epidemiológicos adicionales al investigar la ruta de transmisión del virus de hepatitis B en los diferentes países, (el antígeno y no se presenta en Asia mientras que el antígeno r esta completamente ausente de África). A pesar de que estos subgrupos presentan diferencias morfológicas (peso molecular y tamaño), así como en la carga y el pH, no se han detectado diferencias antigénicas entre los mismos. (21, 57, 112, 138)

El HBsAg está compuesto por proteínas, carbohidratos, glucoproteínas y lípidos, en especial contiene múltiples copias de tres diferentes subunidades proteicas denominadas mayor, mediana y polipéptido largo. La mayor es una larga cadena de aminoácidos codificada por el gen S, contiene una forma glucosilada (GP27') y una no-glucosilada (P24'). Esta secuencia de nucleótidos forman tres cadenas hidrofóbicas separadas por dos cadenas hidrofílicas, siendo las variaciones en la secuencia de aminoácidos de las cadenas hidrofílicas, las que determinan los diferentes genomas del virus. La importancia principal de las cadenas de proteínas mayores -dos cadenas de proteínas mayores unidas por puentes de disulfuro por unidad de HBsAg- es el hecho de que determinan la antigenicidad del HBsAg. Se ha demostrado que, la reducción de las uniones de disulfuro con la consiguiente ruptura del dímero de proteínas mayores, produce un drástico descenso en la antigenicidad del HBsAg. La mediana consiste en una cadena de 281 aminoácidos, codificada por la región pre-S2 y el gen S, la cual se encuentra en dos formas (GP33' y GP36') de acuerdo al grado de glucosilación (uno y dos glicanos respectivamente), los 55 aminoácidos codificados por la región pre-S2 son en general hidrofílicos y contiene un epítoto dominante localizado sobre la superficie, el cual es independiente de la unión disulfuro y aparentemente más inmunogénico que los epítopos de la proteína mayor; dicha secuencia tiene además un receptor para la polimerasa de la albúmina sérica humana (pHSA), que se encuentra presente también en los hepatocitos humanos, por lo que se ha postulado que el pHSA interviene en la unión del VHB a los hepatocitos. La proteína ó polipéptido largo es codificada por las regiones pre-S1, pre-S2 y el gen S y está presente también en una forma glucosilada (GP42') y una no glucosilada (P39'). La longitud de esta proteína varía de acuerdo al subtipo de HBsAg del cual se trate -389 aminoácidos para el subtipo ay y 400 para el subtipo ad-. La parte final de la región amino terminal codificada por la región pre-S1 y localizada en la superficie externa, está también relacionada con la unión del VHB con los hepatocitos (54, 112, 138). Ninguno de estos antígenos circula libremente en la sangre encontrándose unidos al virión completo o bien, a partículas de 22nm que corresponden a proteínas de la superficie externa del virus. Se ha intentado utilizar la detección de las proteínas específicas de la cápside del virión, en especial la región pre-S1, como marcador de replicación viral sin resultados concluyentes. (137)

El HBcAg, que se encuentra incluido en la nucleocápside del VHB y se denomina proteína central o core, es un DNA unido a una proteína aniónica con un peso molecular de $8.5 \times 9 \times 10^6$ daltons, consistiendo en múltiples copias del polipéptido P22' (peso molecular 22000 daltons). Dicho antígeno no se encuentra libremente en la circulación pero, *in vitro*, puede ser liberado del virión completo por medio de sustancias detergentes. También puede detectarse en homogenizados de tejido hepático de personas portadoras de HBsAg, así como por la presencia de anti HBc. Títulos altos de IgM anti-HBc indican la presencia de replicación viral activa que,

en la evolución natural de la enfermedad, pueden detectarse cuando desaparece el HBsAg, así como en los casos de hepatitis fulminante (ambos casos altamente infectantes). La persistencia por más de 6 meses de IgM anti-HBc sugiere la evolución hacia hepatitis crónica, la presencia de IgG anti-HBc a títulos bajos asociado a anticuerpos contra el HBsAg (anti-HBs) indican infección reciente y posible recuperación, en tanto que títulos altos de IgG anti-HBc en ausencia de anti-HBs indican infección persistente con replicación viral activa. (112)

El HBcAg es estructuralmente similar al HBsAg, aunque con menor peso molecular que éste, (15000 daltons) y se considera como un producto de la ruptura de la cápside (se obtiene a partir del HBsAg por tratamiento proteolítico). Ambos pueden encontrarse en la circulación como dímeros, unidos a la albúmina o bien, como hexámeros unidos a 1, 2 ó 3 unidades de IgG anti-HBc. La presencia de HBcAg, bien sea en la forma libre o unido a anticuerpos anti-HBc, se correlaciona con la presencia de partículas virales completas (viriones) y con infectividad del individuo. Normalmente es detectado durante el ataque agudo y desaparecen en los casos de recuperación completa. La persistencia de HBcAg indica infección crónica en tanto que los anti-HBc indican baja infectividad. Aunque se han detectado por radioinmunoensayo e inmunodifusión otros subtipos de HBcAg, éstos tienen mucha similitud, tanto en su estructura como en su antigenicidad, a pesar de haberse demostrado que el HBcAg/2 es más inestable que el HBcAg/1, considerándose el primero como un subtipo derivado del HBcAg/1. (85, 136, 149)

La DNA polimerasa, que es una proteína básica para la replicación viral, con un peso molecular de 90000 daltons, se encuentra dentro de la partícula central (core) del virión completo. Aunque no está presente en forma libre en la circulación, pueden detectarse en forma ocasional anticuerpos antipolimerasa en personas con replicación viral activa. También puede detectarse por medio de la reacción de cadena de polimerasa (PCR) que identifica la presencia específica del virión completo. (23, 112)

La proteína X, con peso molecular de 17000 daltons, es indispensable para la transcripción reversa y la replicación viral. Se ha demostrado que ésta es la responsable de las diferencias existentes entre los cuatro subtipos de hepadnavirus conocidos; estando relacionada con infección crónica por VHB y, se sospecha que es la causante de la integración del DNA del VHB al genoma del huésped. Se ha encontrado principalmente en pacientes con cirrosis y/o carcinoma hepatocelular. Ya que no se encuentra libre en la circulación, su presencia se detecta por medio de anticuerpos anti-proteína X. (42, 104)

A pesar que el VHB no puede ser cultivado in vitro, el genoma puede ser clonado en algunas especies de bacterias, levaduras y células de mamíferos, lo cual ha proporcionado importante información sobre la composición del mismo. Se han identificado 4 segmentos que codifican las diferentes estructuras del VHB. Así, los segmentos pre-S1, pre-S2 y el gen S codifican el HBsAg y otras proteínas de la

cubierta externa del virus, incluyendo el receptor para la albúmina humana; el gen C codifica el HBcAg y el HBsAg; el gen P codifica la DNA polimerasa y el gen X codifica la proteína X. (112, 138)

EPIDEMIOLOGÍA.

El VHB pertenece a la familia de los hepadnavirus, sin embargo, es ya conocido que cada uno de los miembros de esta familia es especie-específico, o sea que ninguno de los tipos aislados en los animales puede infectar al hombre (112). El VHB solo en forma experimental infecta ciertas especies de primates siendo el único reservorio conocido el mismo hombre. Clásicamente se ha considerado como la vía de transmisión más importante para el VHB el contacto directo con sangre o sus derivados de un humano portador del mismo, aunque se han detectado partículas virales, en concentraciones consideradas infectantes, en otros fluidos corporales como: semen, saliva, lágrimas, orina, LCR, líquido ascítico, leche materna, líquido sinovial, jugo gástrico, líquido pleural y en ocasiones en las heces de personas infectadas. Experimentalmente la inoculación percutánea de estos fluidos en primates ha reproducido la enfermedad, por lo que se ha postulado que otras posibles puertas de entrada pueden ser la vía oral y el contacto sexual (29). La transmisión en forma vertical madre-hijo es bien conocida, aunque se considera que no existe paso del virus por la vena umbilical sino que la transmisión sucede durante el parto o en el primer año de vida a través del estrecho contacto de la madre con el bebé, o bien por la ingestión inadvertida de pequeñas cantidades de sangre materna por el niño durante la lactancia. Esto se ha observado principalmente en regiones con alta incidencia de hepatitis, como África, Asia y países tropicales, recomendándose en estos casos la aplicación de inmunoglobulina específica. (88, 121)

La asociación entre transfusiones sanguíneas y la hepatitis fue conocida desde la década de los 60's, cuando Blumberg propuso la existencia de reservorios hepáticos del virus, así como la transmisión por vía hematogena (78). Diversos estudios mostraron que la prevalencia de positividad para el AuAg en los donadores de sangre varía de acuerdo a la procedencia de la persona, determinando la existencia de áreas endémicas así como de poblaciones de alto riesgo.

De 1956 a 1964 se investigó la incidencia de hepatitis posterior a transfusiones sanguíneas en diferentes hospitales de Estados Unidos, variando desde 0.5 a 2.8 casos por 1000 en Boston en 1964, 2.6 casos por 1000 unidades en Cincinnati en 1956, 7.3 casos por 1000 en Chicago en 1956 hasta tan alto como 7.8 y 7.9 casos por 1000 para New Jersey y Baltimore respectivamente durante 1962. Se asoció el uso de "sangre comercial" (donadores remunerados) con una tasa mayor de hepatitis, en comparación con las transfusiones provenientes del banco de sangre

donde, se tenía un control más estricto sobre los donadores sanguíneos, evitando la donación de personas con antecedentes de enfermedades infecciosas o toxicomanías, desconociéndose aún el origen del contagio (52). Otro estudio epidemiológico, en la población general de Estados Unidos con nuevos marcadores virales para el VHB, reveló una tasa de positividad para HBsAg y/o anti-HBc o anti-HBs del 4.8% de la población total (de 6 meses a 74 años). Existía además una mayor incidencia en los pacientes de raza negra (13.7%), en comparación con los blancos (3.2%), así como un creciente incremento de la seropositividad en los grupos de mayor edad (39% en raza negra mayores de 65 años). Se encontró que el estado socioeconómico bajo, el tamaño de la población, la edad, la raza, la promiscuidad sexual y el uso de drogas, (estos dos últimos considerados determinantes en la mayor incidencia en la raza negra) representan factores de riesgo (89). Entre las poblaciones de riesgo se consideró de gran importancia al personal del área de la salud, como médicos (en especial cirujanos), enfermeras, técnicos de laboratorio y personal de hemodiálisis. (71, 75, 91, 101)

HEPATITIS EN PACIENTES EN DIÁLISIS

En las unidades de hemodiálisis desde 1965 se detectaron casos de hepatitis, tanto clínica, como por alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, que fueron atribuidas a las múltiples transfusiones utilizadas en estos pacientes y, al uso de sangre para cebar los filtros de hemodiálisis utilizados (80). En una revisión de las unidades de diálisis en Europa, de 1965-1966, se reportaron 25 casos de hepatitis en el personal paramédico y 14 casos en el grupo de pacientes hemodializados (45). Reportes similares fueron publicados en 1966, provenientes de Estocolmo con 28 casos, y de Gran Bretaña con 22 casos (68). En ese mismo año, Friedman en New York, describió 6 casos de hepatitis en una unidad de 19 pacientes, el número de transfusiones que habían recibido los pacientes afectados osciló entre 19 y 310 unidades, sin presentarse ningún caso entre el personal de dicha unidad (45). El contagio de los pacientes se atribuía a la administración de sangre contaminada, a pesar de que la incidencia de hepatitis post-transfusión en la población general era tan bajo como 0.5 a 1.3%, además, esto no explicaba el mecanismo de contagio para el personal médico y, aunque ya se sospechaba su etiología viral, esta no se había demostrado. (52, 94)

Posteriormente, con la identificación del HSAg en los casos de hepatitis aguda y su asociación con el AuAg identificado previamente por Blumberg y Prince, se intentó identificar la presencia de éste marcador en los casos de hepatitis aguda entre el personal y los pacientes de diálisis. Turner, en 1969, informó sobre una epidemia

de hepatitis en una unidad de diálisis de Liverpool, identificando el HSAg en 7 de 9 miembros del personal con hepatitis clínica en las primeras dos semanas de la enfermedad, así mismo, 9 pacientes fueron positivos a pesar de no presentar clínicamente afección hepática; otros pacientes, con otras enfermedades infecciosas fueron negativos para HSAg (139). En ese mismo año, Blumberg, informó una nueva epidemia en Filadelfia, donde los 9 pacientes y 6 de 15 miembros del personal presentaron positividad para el AuAg, así como manifestaciones clínicas de hepatitis aguda; la recuperación, con negativización del AuAg, fue más frecuente entre el personal que entre los pacientes. La fuente de contagio inicial fue identificada en una muestra de orina, de un paciente con hepatitis, almacenada en el refrigerador donde se almacenaba la sangre de los pacientes en hemodiálisis y los alimentos tanto de los pacientes como del personal de dicha unidad. (80)

Estos datos indicaban una evolución diferente de la enfermedad, en las personas sanas y los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), además demostraban la existencia de casos anictéricos y de portadores crónicos asintomáticos, como lo había sugerido Blumberg algunos años antes, sospechándose que, estos casos, podrían ser los causantes de las epidemias observadas. En base a los estudios de Blumberg, Prince y Turner se concluyó que, la determinación de HSAg o AuAg eran los marcadores específicos para el diagnóstico, tanto de portadores como de casos agudos de hepatitis asociada al AuAg y no el cuadro clínico o la alteración de las transaminasas; dando lugar a que, en algunas unidades de diálisis, se implementaran normas higiénicas y de aislamiento específicas, para los casos positivos, como medida para prevenir nuevos brotes de hepatitis.

A pesar de la disponibilidad del AuAg, para reconocer tanto los portadores crónicos como los casos nuevos hepatitis entre los donadores de sangre y los pacientes de las unidades de diálisis, nuevas epidemias continuaron siendo informadas en diferentes países (47). Almeida, en Londres, sospechó la transmisión de la enfermedad por partículas suspendidas en el aire, sin embargo, posteriormente se demostró que el virus presente en las gotas de sangre desecadas eran el vehículo de contagio entre uno y otro pacientes (3); Garibaldi, en Atlanta, demostró una incidencia mayor de hepatitis en los pacientes que tenían mayor manipulación, tanto de los filtros como de los accesos vasculares o sea, mayor contacto y pérdidas de sangre. (47)

En Europa, a medida que aumentaba el número de pacientes en hemodiálisis, aumentaba también la incidencia de hepatitis; de 4.7% en 1966 a 9.2% en 1971; en este último año, la prevalencia de positividad para el AuAg en pacientes fue de 11.5%. También se incrementó el número de casos de hepatitis entre el personal (de 26 casos en 1966 a 402 en 1971) con mayor predisposición en quienes tenían un contacto más estrecho con los pacientes o sea las enfermeras (84, 105). Datos similares fueron observados en Estados Unidos, aunque al buscarse tanto anti-HBs como el HBsAg se demostró una mayor incidencia de hepatitis ya resueltas en el

personal (0.5% eran positivos para HBsAg en tanto que 7% presentaban anti-HBs lo que indicaba contacto con el virus y resolución de la enfermedad), en tanto que para los pacientes la tasa de infección era de 2.8% con una tasa de cronicidad de 75% de los casos agudos (123, 131). Ribot presentó datos similares sobre la evolución clínica y antigénica de la hepatitis B en los pacientes en diálisis encontrando cronicidad en el 60% de los casos positivos para HBsAg. (111)

En base a estos datos y con la iniciativa de los doctores Blumberg y Marmion, se implementaron medidas de aislamiento específicas tanto para el personal como para los pacientes portadores del AuAg utilizando habitaciones y máquinas consideradas contaminadas, se indicó el uso de uniformes, lentes, mascarilla y botas para el personal dentro del área de diálisis, se evitó el consumo de alimentos en esa área y se propusieron diferentes rutinas de desinfección de los riñones artificiales, se realizaban análisis de rutina para descubrir tempranamente a portadores del AuAg así como pruebas frecuentes de funcionamiento hepático para evitar el contacto de personas potencialmente infectantes (80, 84). Esta conducta fue nuevamente reforzada por Ware en 1983 quien demostró que los marcadores serológicos más confiables (por sensibilidad y bajo costo) era la determinación de anti-HBs, anti-HBc y HBsAg. (145)

La tasa de infección por VHB disminuyó con la aplicación de dichas medidas. En Inglaterra, las tasas de prevalencia de hepatitis descendió de 10.1 a 0.7 por 1000 pacientes por año y en el personal de 2.3 a 0.1 por 1000 personas por año (107). Sin embargo, aún se presentaron epidemias en algunas unidades de diálisis; la incidencia reportada hacia 1975 en Estados Unidos fue de 6% para el personal y los pacientes, las cuales fueron atribuidas a defectos en las máquinas de hemodiálisis con fugas de sangre hacia el sistema del dializante así como a fallas en el personal para aplicar las medidas de aislamiento (24, 125, 126, 127). Hacia fines de los 70's, Gahl, al estudiar la presencia de HBsAg como marcador de infectividad en los pacientes de diálisis, encontró que 20% de éstos presentaban replicación viral y 25% adicional habían tenido anteriormente contacto con el virus estando protegidos contra nuevas infecciones por el VHB. (46)

En vista de que con las medidas implementadas no se logró erradicar la enfermedad, y ante la evidencia de formación de anticuerpos específicos en los pacientes que habían presentado hepatitis y cursaban con recuperación completa, se iniciaron los estudios para la producción de una vacuna para prevenir la enfermedad. Así mismo se propuso la utilización de gamaglobulina humana para atenuar el cuadro clínico y prevenir la infección en los casos de contacto conocido con material contaminado, como ocurría en las punciones accidentales con agujas contaminadas o contacto con sangre positiva para HBsAg de piel lacerada o mucosas, en hijos de madres con HBsAg positivo (88, 124, 127). La dosis recomendada de gamaglobulina varía de 5 a 20 ml en la semana siguiente a la exposición; inicialmente se trataba de gamaglobulina estándar y posteriormente se

utilizó gamaglobulina específica para VHB; con esta última se logró disminuir la severidad del cuadro agudo y el tiempo de convalecencia pero no se logró prevenir la infección en la mayoría de los casos (con una importante excepción para los hijos nacidos de madres portadoras del HBsAg). Algunas unidades de diálisis la utilizaban en forma rutinaria en el personal, sin que esto disminuyera la incidencia de hepatitis en este grupo de riesgo, así como no se demostró su efectividad en los casos de administración accidental de sangre contaminada. (4, 29, 94)

Recientemente Franco reportó la incidencia de VHB en las unidades de diálisis de Italia. Estudió 81% de las unidades existentes en Italia en 1992 y encontró que el 11.1% de las unidades tenía casos positivos para HBsAg y el 16.7% de los pacientes no vacunados eran negativos para todos los marcadores de VHB (44). Resultados similares fueron informados por Carletti quien reportó una disminución en la incidencia de positividad para HBsAg de 33% en 1986 a 7.7% en 1991 (20), siendo mayor la proporción de portadores crónicos que para la población general (87, 93); lo cual indica que la prevalencia del virus continua siendo importante a pesar de las medidas de aislamiento e higiene utilizadas y el uso de la vacuna específica.

PROFILAXIS CONTRA HEPATITIS B.

La inmunoprolifaxis, entendida como el uso de gamaglobulinas humanas para la prevención de enfermedades infecciosas, fue utilizada desde 1930 mediante la aplicación de derivados del plasma. Posteriormente se implementaron técnicas de purificación para utilizar solamente la fracción de gamaglobulina deseada y obtener concentraciones mayores que las presentes en el plasma y así como especificidad para cada enfermedad, lo cual no fue posible hasta los años 60's.

La gamaglobulina estándar era obtenida de donadores de sangre voluntarios por medio de plasmaféresis, sin embargo, fue hasta 1972 cuando se estandarizó la búsqueda de HBsAg en este grupo de pacientes y se concluyó que debería contener títulos de 1:100000 de Ac anti-HBs para considerarse útiles en la prevención de esta enfermedad. Así mismo, se determinó que la vida media de estos anticuerpos era de 27 días por lo que se propuso su aplicación mensual en el grupo de pacientes de alto riesgo (117, 118). Al comercializar concentrados más purificados de inmunoglobulina específica para VHB (IgHB) se demostró su supremacía sobre la gamaglobulina estándar ya que presentaba concentraciones más elevadas del anticuerpo específico. Así mismo se observó que, aunque no prevenía en el 100% de los casos la enfermedad, si se atenuaban importantemente los síntomas y se evitaba la evolución hacia estadios crónicos, recomendándose su uso solo en casos de contacto directo conocido con sangre contaminada tanto de mucosas como por vía percutánea y en los hijos de madres con hepatitis aguda durante el tercer trimestre de gestación (59). Sin embargo en algunas unidades de diálisis se adoptó

la práctica de aplicar IgHB en el personal y pacientes de diálisis sin antecedente de infección con lo cual se observó un importante descenso en la incidencia global de hepatitis en ambos grupos hasta 0-1.7% con el uso de IgHB en comparación con 10-70% en los grupos sin tratamiento. (62)

Posteriormente se recomendó la utilización de IgHB asociada a la vacunación en los casos de contacto directo conocido con sangre contaminada en especial cuando se observó que los anti-HBs post-vacunación demoraban de unas semanas a dos meses en presentarse y brindar protección, sin demostrarse que la IgHB aplicada interfiriese con la producción de anticuerpos por parte del huésped. (62)

VACUNA DERIVADA DE PLASMA.

La producción de una vacuna contra el VHB fue obstaculizada enormemente por la imposibilidad de reproducir el virus in vitro. En 1971 Krugman y Giles propusieron que la administración de suero conteniendo VHB (extraído de portadores del virus) inducía inmunidad en el receptor, sin embargo, era necesario extraer las partículas infectantes (virión completo) del plasma para administrar solamente la porción antigénica del virus (cápside) y evitar que el virus se reprodujera dentro del receptor de la vacuna. Para producir vacunas altamente efectivas era necesario utilizar plasma de donadores con alto contenido de HBsAg por lo que, además de portadores sanos del virus, se utilizaron un gran número de hombres homosexuales como donadores de plasma para la vacuna (62, 91). Los primeros experimentos incluían el virión completo, sin embargo, se observó que los animales vacunados desarrollaban la enfermedad por lo que se intentaron nuevos procedimientos de esterilización para la preparación de la vacuna. Finalmente el Instituto Merck utilizó un triple procedimiento de esterilización consistente en la separación de las partículas de 22-nm (fragmentos de la cápside del virus, altamente antigénicas pero no infectantes) por medio de ultracentrifugación del plasma, después se sometía a tratamiento con pepsina y urea para eliminar trazas de proteínas humanas y formalina para destruir posibles residuos del virión completo, y finalmente era unido al vehículo y preservador. Al mismo tiempo, en París, el Instituto Pasteur realizó la eliminación de partículas infectantes con aplicación de formalina y el NRC del Reino Unido lo hacía por medio de calor. (114, 117)

Inicialmente estas vacunas fueron administradas en primates de experimentación quienes mostraron protección contra la enfermedad con pocos efectos secundarios (62, 117). Compararon, así mismo, purificados de diferentes subtipos de HBsAg (ayw, adw, adr) sin encontrar diferencias antigénicas entre los mismos (91). El primer informe sobre el uso de la vacuna derivada de plasma en humanos aparece en 1976, siendo Maupas, en Francia, quien expone los resultados obtenidos tanto en modelos animales (5 chimpancés) a quienes les aplicaron 2 dosis de 1ml de vacuna

(conteniendo 40µg de purificado de partículas de 22-nm de VHB) con intervalo de 1 mes y se monitorizaron los valores de transaminasas mensualmente por 6 meses, ninguno presentó alteración de estas pruebas, así como tampoco presentaron positividad para el HBsAg y en los cinco se demostró la presencia de anti-HBs en el sexto mes de seguimiento. Posteriormente se aplicó la misma vacuna en personal y pacientes de una unidad de diálisis, ninguno presentó alteración de las pruebas de función hepática y 82% presentaron seropositividad para anti-HBs. Ninguno desarrolló hepatitis aguda en comparación con 43% en el grupo de no vacunados que sí desarrollaron hepatitis; no se observaron diferencias entre los pacientes y el personal de hemodiálisis por lo que se propuso la vacunación de todos los grupos de riesgo. (86)

Hasta 1978 la vacuna fue probada en gran número de experimentos en humanos. Szmuncs realizó el primer estudio comparativo (vacuna-placebo) utilizando la vacuna del Instituto Merck en hombres homosexuales, a quienes aplicó 3 dosis de 40µg de HBsAg a 549 pacientes y 3 dosis de vehículo a 534 pacientes, en el grupo de vacuna se determinó la presencia de anti-HBs 9 meses después de la última dosis, siendo positivo para el 90% de los casos. En el período de seguimiento de 18 meses se documentaron 122 casos de hepatitis B (76% correspondían al grupo no vacunado y 24% a los vacunados) con una tasa de ataque de 3.2% para el grupo de vacunados contra 22.6% para el grupo placebo (132). Otros estudios con similares resultados fueron reportados en años posteriores tanto en personal de salud como en pacientes en diálisis en Europa y Estados Unidos utilizando tanto la vacuna del Instituto Merck como la del Instituto Pasteur. (26, 27, 32, 129, 133)

Una vez que se demostró la efectividad de la vacuna derivada de plasma y con el afán de encontrar la dosis idónea para cada grupo de riesgo se realizaron otros estudios comparando dosis de 40µg y 20µg en adultos sanos, así como en grupos de mayor riesgo. De esta forma, Krugman al vacunar a personal de salud, informó resultados similares en la seroconversión de dos grupos a quienes aplicó 3 dosis de vacuna contra VHB (Merck) a los 0, 1 y 6 meses, en el primero con dosis de 20µg obtuvieron títulos de anti-HBs en el 95% de los casos, en tanto que el grupo que recibió 40µg aparecieron en el 99% de los casos (73). Szmuncs obtuvo los mismos resultados en el personal de una unidad de diálisis con 98% de seroconversión después de 3 dosis de 20µg de vacuna Merck (133). Este y otros estudios enfatizaron la importancia de la tercera dosis o "refuerzo" aplicada en el 6to mes ya que la tasa de seroconversión aumenta de 80% a casi 100% y en todos los casos hay un importante incremento en el título de anticuerpos después de la dosis de refuerzo (41, 77, 133). Zderrick, al vacunar a estudiantes de odontología con esta misma dosis, informó un 99.6% de seroconversión (152). Un estudio multicéntrico, realizado en homosexuales de Estados Unidos, utilizando 3 dosis de 20µg con el mismo esquema propuesto por los grupos anteriores, demostró diferencia importante en la incidencia de hepatitis en comparación con el uso de placebo (1.5% contra

8.1%), la tasa de seroconversión fue menor que en los reportes previos alcanzando el 82% después de la dosis de refuerzo; además se encontró que los casos de hepatitis en el grupo de vacunados corresponden a sujetos no-respondedores o hiporrespondedores, o sea quienes presentaban títulos de anticuerpos menores de 10mU/ml (43). Este y otros estudios, tanto en adultos sanos como en pacientes inmunocomprometidos (homosexuales y pacientes de diálisis), demostraron una menor respuesta inmunogénica en éstos últimos al utilizar dosis similares de la vacuna.

De Graeff (28) y Nico (97) mostraron una relación directa entre el incremento en la dosis de vacuna aplicada y el porcentaje de pacientes en hemodiálisis que seroconvertían con títulos protectores ($> 10\text{mU/ml}$ de anti-HBs). Benhamou, informó una mayor tasa de seroconversión al incrementar tanto el número de dosis de vacuna como la cantidad de la misma utilizando indistintamente la vacuna del Instituto Pasteur que contenía $5\mu\text{g/ml}$ de HBsAg inactivado con formalina, la vacuna del Instituto NRC (Reino Unido) con $3\mu\text{g/ml}$ e inactivada por calor, ambas aplicadas por vía subcutánea y la vacuna del Instituto Merck con $20\mu\text{g/ml}$ HBsAg con triple esquema de inactivación y recomendada para uso intramuscular. No se demostró diferencia antigénica entre las tres vacunas o la vía de administración. En base a estos resultados se recomendó la aplicación de 3 dosis de $20\mu\text{g}$ para el personal de salud en riesgo y 4-5 dosis dobles ($40\mu\text{g}$) para los pacientes inmunocomprometidos, específicamente para los pacientes en diálisis, con lo cual se alcanzó hasta 90% de seroconversiones, además se determinó que las concentraciones séricas de anti-HBs deben ser mayores de 10mU/ml para considerarse protectoras. (1, 5, 9, 28, 32, 72, 128, 135, 141)

El tiempo de protección brindado por la vacuna fue estudiado tanto para personas sanas (58, 129, 130) como para homosexuales (132, 134, 135) y pacientes en diálisis (18, 28, 102). Mc-Lean observó un descenso gradual en los niveles de anti-HBs en personas sanas con pérdida de la seroprotección (títulos anti-HBs $< 10\text{mU/ml}$) entre 10% y 20% de los respondedores primarios a los 4-5 años de la última dosis, sin embargo con una dosis única de refuerzo se recuperaba la inmunidad (62). Resultados similares se obtuvieron al medir la concentración de anti-HBs en homosexuales en quienes sólo 8.6% permanecieron protegidos 4-5 años post-vacunación. En tanto que para los pacientes en diálisis la seroprotección se perdía en los primeros 3 años post-vacunación hasta en el 50% de los pacientes. Jilg y Benhamou (10, 63, 65, 66) demostraron que el título de Ac anti-HBs en el primer mes posterior al finalizar el esquema de vacunación era determinante en la duración de la protección para pacientes en diálisis, así quienes lograban títulos iniciales de $10\text{-}100\text{mU/ml}$ descendían a $< 10\text{mU/ml}$ en casi el 100% de los casos durante los 4 años siguientes, esto sucedía en el 50% de quienes presentaban títulos de $100\text{-}1000\text{mU/ml}$ y en menos del 1% del grupo con títulos $> 1000\text{mU/ml}$, mostrándose el mismo patrón para el personal de salud (30% perdían seroprotección a los 6 años).

En base a esto se recomendó la aplicación de un refuerzo al año en quienes presentaban anti-HBs de 10-100mU/ml y a los 5 años para el grupo de 100-1000mU/ml. Con la aplicación de un refuerzo a los 17 meses de iniciado el esquema de vacunación se demostraron anti-HBs protectores en el 93% a los 5 años (76) confirmando que una única dosis de 20µg IM o 2µg ID era útil para incrementar en un 100% los títulos de Ac anti-HBs (6, 58). Horowitz relacionó la pérdida de la inmunidad en las personas sanas con la obesidad, el tabaquismo y la edad avanzada. (58)

VACUNAS RECOMBINANTES.

Ya que no se había logrado reproducir el virus en el laboratorio y por tanto, para la obtención del plasma, se dependía de la población portadora de HBsAg (en su mayoría homosexuales que son además un grupo con alta incidencia de SIDA); este proceso además de tener un alto costo, tenía el riesgo de la transmisión de otras enfermedades virales. En 1976 se había presentado una epidemia de Guillain-Barré post-vacunación contra el virus de Influenza y el riesgo más temido era la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), aunque no se comprobó ningún caso de SIDA post-vacuna y dado que se trata de un retrovirus que se consideraba inactivado por el triple proceso de purificación. Aunque la vacuna se utilizó con éxito en una población considerada de alto riesgo era necesaria la producción de otra vacuna a menor costo así como eliminar el riesgo de transmisión de otras enfermedades virales.

Al inicio de la década de los 80's se reportaron los primeros intentos por producir nuevas vacunas. Se desarrolló HBsAg sintetizado por células de carcinoma hepatocelular humano, las cuales por reproducirse en grandes cantidades disminuía considerablemente los costos (122). Utilizando la tecnología de DNA recombinante se produjeron diferentes vacunas conteniendo polipéptidos antigénicos purificados del HBsAg derivados de la clonación del DNA viral en ratón (62), *Escherichia coli* (122), y otros virus (62). Posteriormente, por medio de biología molecular, pudo obtenerse preparados altamente purificados de HBsAg expresados en la cubierta externa de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, utilizada también en la elaboración de la cerveza, y capaz de producir 5×10^3 moléculas de HBsAg, por célula, en formas esféricas de 20 a 22-nm, morfológica y biofísicamente indistinguibles de las partículas originales del HBsAg derivado del plasma humano. Se requirió implementar un sistema de purificación para evitar las reacciones de hipersensibilidad a los contaminantes de las levaduras (62, 103). Esta última vacuna además de su facilidad y bajos costos de producción mostró ser altamente inmunogénica en modelos animales con efectos secundarios similares a los reportados con la vacuna derivada de plasma. (36, 52, 113)

Estudios en humanos (voluntarios sanos) fueron posteriormente realizados comparando la inmunogenicidad de la vacuna recombinante derivada de levaduras. (VR) con la ya conocida vacuna derivada de plasma (VDP). Hollinger aplicó 3 dosis (0,1 y 6 meses) de VR a dosis de 5, 10 y 20µg a grupos de 35 jóvenes encontrando seroprotección (anti-HBs >10mU/ml) en 88%, 97% y 100% de los casos respectivamente (56). Jilg reportó 100% de seroprotección en adultos sanos con el uso de 3 dosis de 10µg de VR (Engerix-B). Resultados similares fueron reportados en Italia, Francia, Austria, Estados Unidos y Alemania para niños y jóvenes sanos con seroprotección en el 97-100% de los casos después de 3 dosis de VR de 2.5 a 20µg/dosis (11, 51, 64, 70, 116, 147, 148).

Estudios similares fueron diseñados para conocer la inmunogenicidad de la VR en grupos de alto riesgo y en pacientes inmunocomprometidos como homosexuales, drogadictos, deficientes mentales, portadores de enfermedades hematológicas, neonatos, ancianos y niños menores de 10 años. En general, se les aplicó 3 dosis de 20µg de VR intramuscular (10µg para neonatos) con lo que se logró la seroprotección en 85% a 100% de los casos con concentraciones de anti-HBs promedio >1000mU/ml similar a los resultados con la VDP, excepto para el grupo VIH positivo donde la seroprotección sólo alcanzó el 54% de los casos y los títulos de anti-HBs fueron de 100mU/ml en promedio (7, 8). Para los pacientes en diálisis los resultados no fueron alentadores, en España dos diferentes autores reportaron tasas de seroconversión en el 55% de los casos vacunados con 3 dosis de 40µg de VR y de estos solo 38% con títulos mayores de 100mU/ml, al aumentar el número de dosis a 4 (0-1-2-6 meses) seroconvirtieron el 84% de los pacientes (16, 17). En Italia, la seroconversión no alcanzó más del 61% aún con la aplicación de dosis dobles en pacientes en diálisis en comparación con 100% de respondedores en controles sanos (2, 40). Los mejores resultados fueron obtenidos al aplicar 5 dosis de 40µg (último refuerzo a los 12-18 meses), con lo que 89% de los pacientes presentaban títulos >10mU/ml, estos resultados eran mejores que los obtenidos con el uso de VDP donde la seroprotección alcanzaba en el mejor de los casos el 60%. (12, 31, 34)

INMUNIDAD EN IRC Y HEMODIÁLISIS.

Diversos estudios tanto en animales urémicos como en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y diálisis han revelado importantes alteraciones inmunológicas en estos pacientes.

Desde los años 50's se observó una mayor tasa de sobrevida de diferentes tipos de injertos (piel, riñón) en animales urémicos que se atribuyó a defectos de la inmunidad ocasionados por la uremia (33). Años más tarde pudo demostrarse, por medio de cultivo de linfocitos, una respuesta anormalmente disminuida en los

pacientes urémicos así como anergia a las pruebas cutáneas (33), así como deficiente producción de anticuerpos en respuesta a la vacunación contra difteria, influenza (19), toxoide tetánico (48) y VHB (99).

Se han reportado alteraciones en la inmunidad celular y humoral en estos pacientes como granulocitosis con eosinofilia, presencia de neutrófilos hipersegmentados con vacuolización y granulaciones citoplásmicas, así como alteraciones funcionales con disminución de la quimiotaxis y la adhesividad, deficiente fagocitosis y disminución de la capacidad bactericida intracelular, que se consideraron en parte consecuencia de reacciones generadas por la membrana dializante o la solución dializante utilizada (50). Otros estudios han demostrado niveles bajos de inmunoglobulina especialmente IgA, IgG e IgM asociado a linfopenia absoluta. Estas alteraciones probablemente explican la deficiente respuesta a las diferentes vacunas, así como la anergia cutánea observada tiempo atrás. Estudios más específicos en linfocitos han demostrado (19, 40, 55, 74, 99) que las series más afectadas de estas células son los linfocitos T4 y T8, pudo incluso determinarse que la presencia de linfocitos T pre-activados con receptores para interleucina-2 (IL-2) y la consiguiente disminución de la IL-2 en el plasma determinaba una menor respuesta antigénica a la aplicación de diversas vacunas, llegándose incluso a demostrar tanto en pacientes en diálisis como en adultos sanos no-respondedores a la vacuna VHB que la concentración de receptores para IL-2 guardaba una relación inversamente proporcional con la tasa de seroconversión post-vacuna. (137, 144)

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA A LA VACUNA CONTRA VHB EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.

Independientemente de las alteraciones inmunológicas presentes en los pacientes en diálisis se han considerado como responsables de una menor respuesta a la vacuna características como la edad y el sexo, aunque algunos autores la relacionan más con la dosis/Kg. de peso aplicada (55). Se ha demostrado una importante disminución en la tasa de seroconversión independiente de la dosis y el índice de masa corporal, en especial para los pacientes mayores de 60 años (30) con cifras de 69% de seroprotección en mayores de 60 años y 33% en los mayores de 90 años. Otros factores relacionados con la baja tasa de seroconversión son la obesidad y el tabaquismo (55, 108). Algunos tipos de HLA también se han asociado a no-respondedores en especial se ha observado una mayor frecuencia de DR-7, DR-3 y B-8 con ausencia de DR-1 en este grupo de pacientes. (62, 108)

Los factores relacionados a la vacuna que se han considerado responsables de menor respuesta inmunogénica son: defectos de almacenamiento en especial pérdida de actividad por exposición al calor; y el sitio de administración, ya que la

aplicación en la grasa subcutánea genera menor inmunogenicidad que la aplicación intramuscular o subdérmica, en especial esta última genera mayor integración de las partículas virales HBsAg a las células de Langerhans presentes en la piel con mayor estímulo del sistema inmune. (55, 140)

Deficiencias nutricionales específicas se han propuesto como causantes de la deficiente respuesta a la vacuna VHB en los pacientes en diálisis, algunas deficiencias de aminoácidos específicos así como de vitamina B₆ se han demostrado en estos pacientes y se ha correlacionado con anergia a las pruebas cutáneas, además se demostró mejoría en la actividad linfocitaria posterior a la suplementación de esta vitamina, sin embargo, no se ha estudiado la existencia de mayor seroconversión después de la recuperación nutricional en estos pacientes (33). La suplementación con zinc (elemento traza esencial en el hombre) incrementó la tasa de seroconversión en la revacunación de un grupo de pacientes de diálisis previamente catalogados como no-respondedores post-vacunación (109). Otros parámetros como la raza, zona de procedencia o uso de eritropoyetina no han mostrado injerencia alguna en la respuesta a la vacuna en los pacientes en diálisis. (62, 79)

NUEVAS ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN.

Teniendo como objetivo el disminuir los costos de vacunación en la población en riesgo y con esto aumentar la proporción de personas protegidas contra el VHB, desde 1983 se han estudiado otros esquemas de vacunación en especial al descubrirse una mayor inmunogenicidad con la aplicación intradérmica de dosis menores de la misma vacuna. Esto se basa en el principio que las células de Langerhans localizadas en la piel actúan como macrófagos verdaderos capturando los antígenos exógenos depositados bajo la piel y presentándolos a las células T con lo cual se inicia el proceso de reacción inmune y dado que existe una mayor captación, la respuesta antigénica es mayor que la obtenida con la aplicación intramuscular. (151)

Miller utilizando VDP a dosis de 2µg a los 0, 1 y 6 meses en voluntarios sanos por vía intradérmica encontró que el 83% presentaron títulos mayores de 10mU/ml con mínimos efectos secundarios (92). Redfil y Zoulek, en estudios separados, observaron tasas de seroconversión en el 93 y 100% de los casos, aunque con títulos más bajos, que con la aplicación intramuscular tradicional, ambos en voluntarios sanos (110, 150). En Oxford, se observó seroprotección en el 89% de los estudiantes tras la aplicación intradérmica de tres dosis de 2µg de vacuna recombinante con persistencia de los mismos en el 80% de los casos 2.5 años después de la vacunación. (60)

La revacunación en no-respondedores primarios con el esquema intramuscular se utilizó inicialmente en personal médico en 1987 por Nagafuchi (96) quien reportó 100% de seroprotección post-vacunación intradérmica. Varios autores implementaron la aplicación de 5-10 μ g de vacuna recombinante por vía intradérmica cada 1 o 2 semanas por 4 a 13 dosis (suspendían la vacunación al presentar anti-HBs mayores de 10mU/ml) en pacientes en diálisis que no desarrollaban anticuerpos después de concluido el esquema intramuscular habitual de 4 dosis, con tasas de seroconversión de 80-100% de los grupos. (22, 82, 83, 119, 142, 143)

El único estudio de primovacunación intradérmica en pacientes en diálisis fue realizado por Ono y Kashiwagi, en Japón, (100) comparando la respuesta a la vacuna recombinante en tres diferentes esquemas de aplicación: al grupo A les aplicó 5 μ g ID cada 2 semanas, al grupo B 2.5 μ g ID cada 2 semanas por 4 dosis y luego cada semana hasta la seroconversión, y al grupo C 10 μ g intramuscular cada mes por 5 meses y posteriormente quienes no respondían recibían 5 μ g ID cada 2 semanas hasta la seroconversión. La respuesta fue evidentemente mejor en el grupo A con 20% de seroconversión en la segunda semana de iniciada la vacunación y 93% al finalizar los 3 meses, mientras que el grupo B no mostró seroconversión hasta cuando se incrementó la frecuencia de aplicación a una vez por semana alcanzando a los 5.5 meses de iniciado el esquema una tasa de seroconversión de 87%. Resultados similares se observan en el grupo C donde el 37% responden a las dosis intramusculares y alcanza el 90% después de 3 dosis intradérmicas adicionales.

Ante la evidencia existente de alteraciones en la inmunidad mediada por células T en los pacientes en hemodiálisis que no responden a la vacuna contra VHB, se ha propuesto la utilización del inmunomodulador Timopentina para mejorar la respuesta de éste grupo de pacientes, éste compuesto es similar a la hormona derivada del timo e induce multiplicación, maduración y diferenciación de varias poblaciones de linfocitos. Se han reportado hasta un 90% de seroconversión en los casos asociados a timopentina en comparación con 35% en los grupos control, tanto en ancianos (90) como en la población de diálisis, y tanto para la vacuna derivada de plasma (35) como para la vacuna recombinante. (39, 114)

OBJETIVO

Evaluar la inmunogenicidad de la aplicación intradérmica de vacuna recombinante contra virus de hepatitis B en los pacientes en hemodiálisis y compararla con la respuesta obtenida por medio de la aplicación de esta vacuna por vía intramuscular en un grupo similar de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS.

PACIENTES:

Se incluyeron 50 pacientes con IRC incluidos en el programa de hemodiálisis de 1994 a febrero de 1996; se excluyeron los pacientes previamente vacunados así como lo pacientes portadores de hepatitis B y/o C, definida como prueba serológica positiva para uno o ambos virus ya sea por la presencia de HBsAg o anticuerpos contra el virus de hepatitis C (anti-VHC), elevación de las transaminasas o estudio histológico compatible con hepatitis crónica o aguda, así como los pacientes que egresaron del programa de hemodiálisis por fallecimiento o trasplante renal sin concluir el esquema de inmunización.

ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN:

Al grupo 1 formado por 34 pacientes, se administraron 5µg de vacuna recombinante VHB (Engerix-B®) intradérmica cada semana por 8 dosis.

El grupo 2 corresponde a 16 pacientes inmunizados durante 1994 mediante la administración de 4 dosis dobles (40µg) de vacuna recombinante para VHB (Engerix-B®) por vía intramuscular a los 0, 1, 2 y 6 meses.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y SEGUIMIENTO:

En ambos grupos se realizó determinación de antígenos y anticuerpos para hepatitis previo al inicio del esquema y 1 mes después de finalizado el mismo.

Anticuerpos específicos contra HBsAg y HBcAg (anti-HBs y anti-HBc) son detectados por el método de Microelisa Hepanostika® de Organon Teknika que contiene HBsAg subtipo ay y que utiliza como control positivo bajo suero humano con 10mU/ml de HBsAg y como control positivo alto suero humano con 100mU/ml de HBsAg.

La determinación de HBsAg se realizó por el método de ELISA-2 (Sanofi diagnostics Pasteur) y los anti-VHC por medio de inmunoensayo enzimático cualitativo (UBI® VHC EIA4.0) que contiene segmentos antigénicos del centro del virus NS3, NS4 y NS5.

Se realizaron mensualmente pruebas de funcionamiento hepático (transaminasas y bilirrubinas) con los métodos habituales de laboratorio, se interrogó sobre síntomas relacionados con la aplicación de la vacuna o datos clínicos de hepatitis y se practicó examen físico completo mensualmente en busca de datos de hepatitis.

DEFINICIÓN DE LA RESPUESTA A LA VACUNA:

Se definió como respuesta adecuada a la vacuna a todos aquellos casos en quienes se determinan anti-HBs positivo con HBsAg negativo y anti-HBc negativo. La

ausencia de respuesta a la vacuna se catalogó como anti-HBs negativo. Casos de hepatitis son definidos por elevación de las transaminasas con presencia de HBsAg, anti-HBc o HVC positivos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La significancia estadística entre las series se calculó por medio de prueba t de Student para series no pareadas, prueba de chi cuadrada, y prueba exacta de Fisher. Se aceptó como significativo un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 50 pacientes de ambos sexos que ingresaron al programa de hemodiálisis durante 1994 y 1995, con un rango de edad entre los 17 y 62 años de edad. Sus características generales y causa de insuficiencia renal fueron similares y se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Características Generales de los Grupos de Estudio.

Vacuna	Intramuscular	Intradérmica
No. Pacientes	16	34
Edad	28.06 ± 11	35.08 ± 16*
Sexo:		
Femenino	8	19
Masculino	8	15

* $p = 0.04$ vs IM

Tabla 2. Causas de Insuficiencia Renal.

Grupo	Intramuscular	Intradérmica
Riñones poliquísticos	0	2
Nefropatía diabética	1	2
Nefrocarcinoma	0	1
Nefropatía obstructiva	0	1
Nefropatía por IgA	1	2
Glomerulo esclerosis focal y segmentaria	0	1
Glomerulopatía membranosa	0	2
Nefropatía lúpica	0	1
Síndrome de Goodpasture	1	0
Rechazo de injerto renal	2	3
Desconocida	11	19

Dieciséis pacientes, 8 hombres y 8 mujeres, recibieron vacuna recombinante contra hepatitis B a dosis de 40µg aplicada por vía intramuscular a los 0, 1, 2 y 6 meses entre 1994 y principios de 1995. En 13 pacientes se completó el esquema planeado de 4 dosis, en tanto que en los 3 casos restantes se aplicaron solo las 3 dosis iniciales.

Para estos pacientes la tasa de seroconversión, definida como la presencia de anticuerpos anti-HBs un mes posterior a concluir la vacunación, fue de 43% (7/16) y de 54% (7/13) al analizar solamente los casos que recibieron el esquema completo de 4 dosis (Tabla 3). El último paciente vacunado por vía intramuscular presentó hepatitis anictérica, confirmada por la presencia de HBsAg y anti-HBc 4 meses post-vacunación con ausencia de anti-HBs. Este paciente se conocía negativo para estos marcadores serológicos previo a la vacunación; sin embargo recibía esteroides para tratamiento de la glomerulopatía de base y la hepatitis se presentó en un período en que el paciente fué hemodializado en otro centro hospitalario.

Tabla No. 3 Inmunogenicidad de la vacuna.

Vacuna	Intramuscular	Intradérmica
N	13	34
Anti-HBs +	7 (54%)	30 (88%)*
Anti-HBc +	1 (6.25%)	0

* $p < 0.03$ vs IM (Se incluyen solo los pacientes que recibieron el esquema completo)

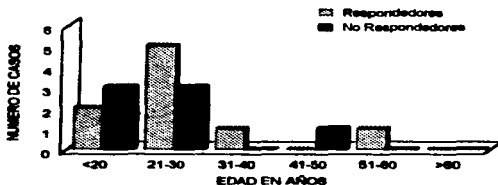
La población del grupo que recibió la vacuna IM es relativamente joven, encontrándose el 81% de los pacientes por abajo de los 30 años, sin embargo la seroconversión en este grupo etario no fue mayor que para el grupo de mayor edad con un 48% contra 50% de seroconversión para anti-HBs en los mayores de 40 años (Tabla 4 y figura 1).

Tabla No 4.. Seroconversión por grupos etarios

Edad (años)	Intramuscular		Intradérmico	
	No. casos	% Anti-HBs	No. casos	% Anti-HBs
< 20	5	60	2	50
21 a 30	8	37.5	11	100
31 a 40	1	0	11	82
41 a 50	1	100	5	80
51 a 60	1	0	4	100
> 60	0	0	1	100

Figura 1.

SEROCONVERSION POR EDAD VACUNA INTRAMUSCULAR



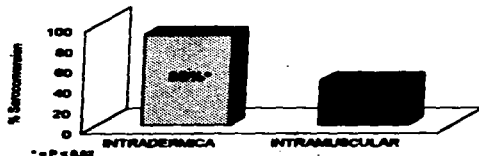
En este grupo también fue incluido un paciente con diabetes no insulino-dependiente quien, a pesar de concluir las cuatro dosis de la vacuna, no presentó seroconversión posterior a la misma. Tres pacientes se encontraban bajo tratamiento con prednisona de los cuales sólo uno presentó respuesta adecuada a la vacuna, habiendo recibido todos el esquema de vacunación completo y no difiriendo en las dosis de prednisona utilizadas.

En relación a la distribución por sexos, este grupo está compuesto por 50% para cada uno, la tasa de seroconversión por sexo fue de 50% para el sexo femenino y 37.5% para el sexo masculino (Tabla 5). La deserción del tratamiento, entendida como falta de aplicación en el refuerzo de los 6 meses, se presentó en una mujer y dos hombres, los tres menores de 30 años, ninguno de los cuales presentó positividad para anti-HBs y tampoco presentaron cuadros de hepatitis.

A partir de diciembre de 1994 todos los pacientes, admitidos en la unidad de hemodiálisis, excepto uno descrito en el grupo anterior, fueron vacunados con 8 dosis de 5µg de vacuna recombinante por vía intradérmica con intervalos de 1 semana, previa determinación negativa de marcadores serológicos para hepatitis B. Completaron el esquema 34 pacientes, que forman el grupo de estudio; sus características generales y causas de insuficiencia renal se muestran en las Tablas 1 y 2. Los pacientes restantes egresaron del programa de diálisis antes de 2 meses para recibir injerto renal (momento en el cual se suspendió la vacunación); ningún caso de hepatitis fue diagnosticado en este período de tiempo.

Estos 34 pacientes comprendían 15 hombres (44%) y 19 mujeres (56%) entre los 19 y 62 años de edad (35 ± 16 años) (Tabla 1). La tasa de seroconversión fue de 88% (Tabla 3 y figura 2). Sin existir diferencia significativa en relación con el sexo, siendo de 89% para el sexo femenino y 86% para el sexo masculino (Tabla 3).

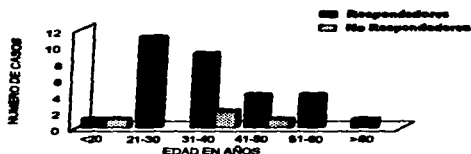
Figura 2
RESPUESTA A VACUNACION EN
HEMODIALISIS



En relación a la distribución etaria observamos que el 39% corresponde a menores de 30 años con adecuada respuesta a la vacuna en el 77% de los casos; mientras que en el grupo de mayores de 50 años, que representa el 15% de este grupo, la tasa de seroconversión fue de 100% (Tabla 4 y figura 3).

Figura 3

SEROCONVERSION POR EDAD
VACUNA INTRADERMICA



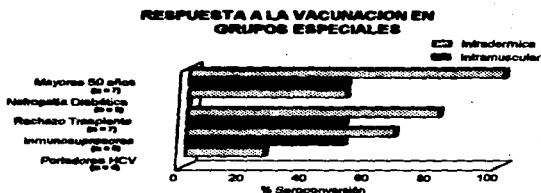
En este grupo se incluyeron dos pacientes diabéticos observándose seroconversión en uno de ellos, diabético no insulino dependiente; el otro paciente no presentó formación de anticuerpos en respuesta a la vacuna; se trató de un caso de diabetes juvenil; en quien existió el agravante de encontrarse bajo tratamiento esteroideo por indicación neurológica ya que, durante el periodo de observación, presentó un cuadro de enfermedad vascular cerebral con edema cerebral importante, además de que previamente había presentado rechazo de injerto renal. En total cinco pacientes ingresaron al programa de hemodiálisis por cursar con rechazo de trasplante renal, observándose seroconversión en el 80% de ellos. En 6 pacientes más, se administró tratamiento inmunosupresor, especialmente esteroides, en el mismo periodo de

vacunación por diferentes indicaciones; la tasa de seroconversión fue de 66%; siendo los pacientes que no formaron anticuerpos en respuesta a la vacuna el paciente diabético antes descrito y una paciente con nefropatía lúpica que recibió incluso bolos de metilprednisolona y bolos de ciclofosfamida durante el período de vacunación (tabla 5 y figura 4).

Tabla No 5.. Seroconversión en grupos especiales

	Intramuscular		Intradérmico	
	No. casos	% Anti-HBs	No. casos	% Anti-HBs
Nx Diabetica	1	0	2	50
>50 años	2	50	5	100
Rechazo TR	2	50	5	80
Inmunoterapia	2	50	6	66
Portador VHC	0	0	4	25
Sexo femenino	4/8	50	17/19	89
Sexo masculino	3/8	37.5	13/15	86

Figura 4.



Otros pacientes que no se incluyeron en el grupo previo, pero que si recibieron las 8 dosis intradérmicas de vacuna recombinante, lo constituyen cuatro casos de portadores de anti-VHC (2 de ellos con positividad para PCR-VHC) presentándose formación de anti-HBs en un caso (25%). Los otros tres pacientes, aunque no presentaron seroconversión post-vacunación, tampoco han cursado hasta la fecha, con más de un año de observación, con hepatitis clínica además de que persisten negativos para HBsAg y anti-HBc a pesar de ser dializados en el área de la unidad considerada contaminada de hepatitis (figura 4).

Aunque los efectos secundarios a la aplicación de la vacuna no fueron investigados exhaustivamente, los pacientes solamente han referido dolor discreto en el sitio de la aplicación y solamente en el momento de la inyección en ambos esquemas. Excepto en un caso del grupo de vacunación intramuscular que presentó un absceso micótico a nivel muscular, 2 años posterior al trasplante renal, y que, aunque el paciente lo refería como el sitio de aplicación de la vacuna 3 años antes, no pudo ser determinada una relación directa entre dicho absceso y la vacuna; no se presentaron otros efectos secundarios en ninguno de los dos esquemas de vacunación. Consideramos que a pesar de estar descritos efectos sistémicos como mialgias, febrícula y síndrome gripal secundariamente a la aplicación de la vacuna recombinante, estos, en ningún caso fueron de consideración en nuestra población ya que no se requirió ningún tipo de intervención médica o farmacológica.

La incidencia de hepatitis durante los últimos 10 años en nuestra unidad de diálisis se encuentra representada en la figura 5; con un promedio de 4% (casos por cada 100 pacientes dializados por año) en la década de los 80's, que corresponde a 1 ó 2 pacientes por año hasta 1990. A principios de 1991, y como consecuencia de la admisión en la unidad de un paciente HBsAg positivo proveniente de otro centro hospitalario, se presentó una epidemia de hepatitis B dentro de la unidad de diálisis que alcanzó a 26 pacientes en 3 años y finalmente fue controlada por medio del aislamiento de los casos y medidas de desinfección, así como del uso de la vacuna contra VHB en forma rutinaria a partir de 1993. El mayor descenso se presentó para 1995 lo cual es, en parte, efecto del nuevo esquema de inmunización utilizado. Es importante hacer notar, que el único caso de hepatitis reportado en 1995 corresponde a un paciente ya conocido como portador de hepatitis crónica que egresó del programa de diálisis peritoneal por presentar peritonitis esclerosante y fue nuevamente admitido al programa de hemodiálisis.

Figura 5.



No está incluido el paciente vacunado intramuscularmente que presentó hepatitis fuera de nuestra unidad de diálisis.

DISCUSIÓN.

En la unidad de diálisis del INCICH la incidencia de hepatitis B de 1984 a 1990 era de 4% en promedio lo que significaba uno o dos casos de hepatitis por año, apoyando este dato la ausencia de contagio dentro de la unidad (paciente/paciente y personal/paciente). Durante el primer trimestre de 1991 fue admitido a la unidad un paciente con falla renal crónica referido de otro centro hospitalario quién posteriormente se catalogó como portador de HBsAg; a raíz de este incidente vimos severamente incrementada la incidencia de hepatitis (de 1 caso en 1990 a 8 casos en 1991) a pesar de las medidas de desinfección y asepsia utilizadas se continuó incrementando el número de pacientes con hepatitis B determinado tanto clínicamente como por incremento en las transaminasas y presencia de HBsAg y anti-HBc en los dos años siguientes alcanzando a 26 pacientes de 1991 a 1993. En este último año se implementó la vacunación estricta de todos los pacientes del programa de hemodiálisis por medio de 3 dosis de 40µg mensuales y un refuerzo a los 6 meses. La incidencia de hepatitis fue drásticamente disminuida con las medidas implementadas de aislamiento, desinfección e inmunización sistemática contra VHB entre los años 1993 a 1995 (figura 5); es de mencionar que los 4 casos de hepatitis B presentados en esos años en la figura corresponden a pacientes ya conocidos como portadores del VHB y que reingresaron a la unidad de diálisis por haber perdido el injerto renal o bien provenientes de diálisis peritoneal por indicaciones médicas.

Al evaluar la tasa de seroconversión post-vacuna obtenida en 1993-4 con la vacuna recombinante por vía intramuscular podemos considerar que una de las razones por las que la epidemia se extendió hasta 3 años después del caso inicial fue la baja tasa de protección que este esquema les brindó a nuestros pacientes ya que solo el 43% presentaban anti-HBs y al desconocer los títulos de dichos anticuerpos podemos tener un porcentaje extra de hiporrespondedores que tampoco se encuentran protegidos contra el VHB y constituyen junto a los no-respondedores un grupo de muy alto riesgo para presentar y diseminar la infección. Aunque en los 90's ya no son informados en la literatura epidemias de hepatitis como tales, si hay informes de diversas partes del mundo de casos aislados de seroconversión dentro de diálisis y que generalmente se trata de los pacientes que no responden adecuadamente a la vacuna; tenemos conocimiento además de por lo menos dos epidemias más de hepatitis B en otras unidades de diálisis de esta región a principios de los 90's.

En nuestros pacientes se consideró, en parte, que esta baja tasa de seroconversión es secundaria al incumplimiento en la aplicación completa del esquema (para el 17%), debido tanto a la falta de disponibilidad (en esa época solamente se encontraba disponible en un sitio en el DF), el costo de la vacuna y el menor control en la aplicación de la dosis de refuerzo a los 6 meses, cuya utilidad ha

sido ampliamente demostrado en la literatura con incremento de la seroconversión de 50% a casi 80% (16, 17). Además otros factores determinantes en la inmunogenicidad de la vacuna lo constituyen el almacenamiento y transporte de la vacuna, en especial el mantenerse a la temperatura adecuada; ya que cada paciente se proveía personalmente de su vacuna no se tenía ningún tipo de control con respecto a su manejo.

Ante estos antecedentes se decidió implementar un nuevo esquema de 8 dosis de 5µg de vacuna recombinante, con intervalos de 1 semana aplicados por vía intradérmica, mejorando de esta manera el cumplimiento del esquema ya que la dosis era aplicada el primer día de hemodiálisis de cada semana (lunes o martes) al concluir la hemodiálisis, así mismo se disponía desde el principio con la dosis completa (dos frascos) evitando así el suspender el esquema por escasez de la vacuna, se pudo controlar también el almacenamiento y transporte de la misma y así evitar pérdida de la inmunogenicidad principalmente por calor. La tasa de seroconversión alcanzada con este esquema fue de 88% sin presentarse casos de hepatitis, lo que también apoya una adecuada protección antigénica; concordando estos resultados con el informe previo de Ono, en Japón, donde la seroconversión fue más rápida y mayor para los pacientes que recibieron la vacuna ID a dosis de 5µg en comparación con el esquema intramuscular habitual. (100)

El obtener mayor seroconversión con el esquema intradérmico no solamente es efecto de un mayor cumplimiento en el esquema de aplicación de la vacuna; es también secundario a un mayor estímulo del sistema inmune ya que las células de Langerhans, muy abundantes en la epidermis que es donde se deposita la vacuna, actúan como macrófagos fagocitando el antígeno inoculado y presentándolo luego a los linfocitos para la producción de anticuerpos.

De los pacientes no-respondedores al esquema intradérmico tenemos que en dos casos estaban bajo tratamiento con prednisona a dosis elevadas, uno de ellos, diabético juvenil con rechazo del injerto renal reciente y posteriormente por presentar accidente cerebro-vascular y edema importante. La otra paciente recibió prednisona como terapia asociada a ciclofosfamida por nefropatía lúpica con altos índices de actividad. Otros 4 pacientes que recibían prednisona, y en un caso ciclosporina y prednisona, si presentaron anti-HBs en respuesta a la vacunación intradérmica.

No existen informes sobre la respuesta a la vacuna, específicamente para grupos especiales como los diabéticos o con el uso concomitante de drogas inmunosupresoras que puedan servirnos de referencia, sin embargo, un grupo similar lo podrían conformar los pacientes con VIH positivo en quienes la tasa de seroconversión fue de 53% en un estudio multicéntrico de Estados Unidos. El tercer paciente presenta como único factor condicionante el ser fumador crónico sabiendo ya que el tabaquismo se ha relacionado con baja respuesta a la vacuna aún para personas sin insuficiencia renal (58) y la última de las pacientes presentaba un

severo grado de desnutrición, después de haber permanecido en el programa de DPCA, con anasarca e hipoalbuminemia así como datos clínicos de desnutrición lo cual, si bien no existen datos sobre la seroprotección alcanzada en estos pacientes, la desnutrición también se ha relacionado con anergia y baja respuesta a diferentes vacunas (79).

En los pacientes del grupo de vacunación intramuscular observamos que 3 casos en quienes no se aplicó la dosis de refuerzo a los 6 meses de iniciado el esquema no seroconvirtieron aunque es importante hacer notar que ninguno de ellos presentó cuadros clínicos o paraclínicos de hepatitis, los 13 casos restantes se observó seroconversión en el 54% de ellos y en un caso se documentó anti-HBc y HBsAg 6 meses después de la vacunación como evidencia de contacto directo con el virus.

En relación al sexo, observamos que ambos grupos tiene una proporción aproximadamente de 50% para cada sexo y la tasa de respuesta antigénica a la vacuna, fue de 86% para hombres contra 89% para las mujeres en el intradérmico y de 37% contra 50% respectivamente en el esquema intramuscular, si bien esta diferencia no tiene significancia estadística, aunque se reporta mayor seroconversión en las mujeres en varios estudios no se ha confirmado que el sexo, por sí mismo, sea determinante en la respuesta antigénica (62).

La distribución por edad en ambos grupos no presentó diferencias estadísticamente significativas siendo de 28 ± 11 y 35 ± 16 para los grupos intramuscular e intradérmico respectivamente. Al observar la tasa de pacientes con anti-HBs en respuesta a la vacuna en relación con los diferentes rangos de edad no existe evidencia de un patrón específico de respuesta en relación a la edad (Tabla 4) y a diferencia de lo reportado en la literatura, nuestra población de mayores de 50 años presentan tasas de seroconversión del 100% para el esquema intradérmico y del 50% para el intramuscular. No encontramos diferencia en relación a la causa de insuficiencia renal en los dos grupos aunque para todos los casos la tasa de protección fue mayor en el esquema intradérmico; así para los pacientes diabéticos no se observó seroconversión en el esquema intramuscular en comparación con un paciente diabético que sí presentó anticuerpos protectores.

Aunque no contamos con la determinación de títulos de anti-HBs, el método utilizado en nuestro estudio puede detectar títulos semicuantitativos de anticuerpos mayores de 10mU/ml, lo cual nos indica que logramos seroprotección en casi el 90% de los pacientes vacunados con este nuevo esquema. El hecho de no presentarse casos nuevos de hepatitis dentro de este grupo de pacientes durante este período de tiempo apoya también este hecho.

Otros pacientes que recibieron el esquema de vacunación intradérmico que no fueron incluidos en este informe son 4 casos de portadores de VHC, 3 de ellos con evidencia histológica de hepatitis crónica activa, en éstos se presentó respuesta a la vacuna en el 25% (1 paciente), sin embargo ninguno de estos casos presentó anti-

HBc o HBsAg que sugiriera infección actual. 17 pacientes adicionales que interrumpieron el esquema de vacunación intradérmico por recibir trasplante renal y, por lo mismo, no se les determinó la presencia de anti-HBs, tampoco presentaron datos de hepatitis como alteración en las pruebas de función hepática o seroconversión para HBsAg, anti-VHC o anti-HBc dato indirecto de la seroprotección que brinda la vacunación a nuestros pacientes en diálisis.

El esquema intradérmico ha sido propuesto por múltiples autores como alternativa secundaria en aquellos pacientes que no presentan títulos protectores de anti-HBs en respuesta a la aplicación de 4 dosis intramusculares de 40µg de vacuna recombinante (22, 60, 82, 83, 92, 96, 100, 110, 119, 142, 143, 150, 151), sin embargo, teniendo en cuenta que anteriormente ha sido ampliamente demostrado que la aplicación de mayor número de dosis de vacuna recombinante, en especial el uso de refuerzos a los 12 o 18 meses después del esquema inicial, aumenta tanto la tasa de seroconversión como el título de anti-HBs en pacientes en diálisis (16, 17) podría en cierta forma considerarse que la aplicación de un nuevo esquema intradérmico después de fracasar el intramuscular actúa en la misma forma que la aplicación de nuevas dosis de refuerzo y que esto explique la elevación importante en los títulos anti-HBs reportada.

Nuestros resultados, dado que se tomaron pacientes no inmunizados previamente, muestran la eficacia real de la aplicación intradérmica de pequeñas y repetidas dosis de vacuna recombinante en los pacientes en diálisis a pesar de no contar con la determinación de los títulos de anti-HBs alcanzados.

CONCLUSIONES.

Presentamos la incidencia anual de hepatitis B en pacientes de la unidad de hemodiálisis del INCICH de 1984 a 1995. Se observó un incremento en los casos de hepatitis B que alcanzó cifras epidémicas entre 1991 y 1993. Posteriormente se observa una acentuada disminución de estas cifras, sin haberse documentado casos de seroconversión en los últimos 24 meses a partir de la implementación de un nuevo esquema de aplicación de la vacuna recombinante contra el virus B.

En base a estos hallazgos consideramos que el esquema propuesto, de 8 aplicaciones de 5µg de vacuna recombinante con intervalos de 1 semana, es efectivo para prevenir el contagio del virus de hepatitis B en hemodiálisis.

Este esquema no solo suprimió la epidemia de hepatitis B sino que también:

- Fue superior en producir anticuerpos protectores en pacientes de alto riesgo para hepatitis B en comparación con el esquema tradicionalmente recomendado de aplicación intramuscular
- Es más práctico y evita la pérdida en el seguimiento del esquema, por ser más corto y con intervalos menores entre las dosis, así como por disponerse de la dosis completa desde el inicio previniendo incumplimiento por falta de disponibilidad en el mercado.
- Es mucho más económico lo que, por una parte, permite su cumplimiento en pacientes de bajos recursos, que representan la mayoría de nuestra población, y, por otra parte, disminuye los excesivos costos que implica la hemodiálisis por sí misma.
- Se observó mayor eficiencia con éste esquema aún dentro del grupo de pacientes de mayor riesgo para hepatitis B que son quienes han mostrado menores tasas de respuesta a la vacuna como lo son: los pacientes mayores de 50 años, las personas diabéticas y pacientes con tratamiento inmunosupresor.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1 **Albertoni F, Battilomo A, DiNardo V, et al:** Evaluation of a region-with hepatitis B vaccination program in dialysis patients: Experience in a Italian region. *Nephron* 1991, 58:180-183.
- 2 **Allegra V, Vasile A, Maschio M and Mengozzi G:** Immune response after vaccination with recombinant hepatitis surface antigen in maintenance hemodialysis patients and healthy controls. *Nephron* 1992, 61: 339-341.
- 3 **Almeida JD, Chisholm GD, et al:** Possible airborne spread of serum hepatitis virus within a hemodialysis unit. *The Lancet* 1971, 2: 849-850.
- 4 **Alter HJ, Barker LF and Holland PV:** Hepatitis B immune globulin: evaluation of clinical trials and rationale for usage. *N Eng J Med* 1975, 293: 1093-1094.
- 5 **Alter MJ, Favero MS, et al:** Hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis centers in the United States. *J Am Med Asso* 1985, 254 (22): 3200-3202.
- 6 **Ambrosch F, Frisch-Niggemeyer W, Kremsner P, et al:** Persistence of vaccine-induced antibodies to hepatitis B surface antigen and the need for booster vaccination in adult subjects. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 129-135.
- 7 **André FE:** Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989, 87 (suppl 3-A): 14S-20S.
- 8 **André FE and Safary A:** Summary of clinical findings of Engerix-B and genetically engineered yeast-derived hepatitis B vaccine. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 169-178.
- 9 **Benhamou E, Couroucé AM, Jungers P, et al:** Hepatitis B vaccine: randomized trial of immunogenicity in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1984, 21: 143-147.
- 10 **Benhamou E, Couroucé AM, et al:** Long-term results of hepatitis B vaccination in patients on dialysis. *N Engl J Med* 1986, 314: 1710-1711.
- 11 **Bergamini F and Zanetti A:** Immunogenicity of yeast-derived hepatitis B vaccines in young adults. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 137S-138S.

- 12 *Bergia R, Pellerey M, et al:* Hepatitis B vaccination in uremic patients: Comparison between recombinant and plasma-derived vaccine. *Nephron* 1992, 61: 328-329.
- 13 *Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S:* A "new" antigen in leukemia sera. *J Am Med Assoc* 1965, 191: 541-546.
- 14 *Blumberg B:* Feasibility of controlling or eradicating the hepatitis B virus. *Am J Med* 1989, 87 (suppl 3A): 2S-4S.
- 15 *Blumberg B, Gertsley BJ, et al:* A serum antigen (Australian antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann Intern Med* 1967, 66: 924-931.
- 16 *Bruguera M, Cremades M, et al:* Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 155S-158S
- 17 *Bruguera M, Cremades M, Rodicio JL, et al:* Immunogenicity of a yeast-derived hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Med* 1989, 87 (suppl 3A): 30S-32S.
- 18 *Buti M, Viladomiu L, Jordi R, et al:* Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1992, 12: 144-147.
- 19 *Cappel R, Van Beers D, et al:* Impaired humoral and cell-mediated immune responses in dialyzed patients after influenza vaccination. *Nephron* 1983, 33: 21-25.
- 20 *Carletti P, Bibiano L, Boggi R, et al:* HBV infection in hemodialysis patients: monitoring and prevention. *Nephron* 1992, 61: 269-270.
- 21 *Chairez R, Hollinger TB, et al:* Comparative biophysical studies of hepatitis B antigen subtypes adw and ayw. *J Virol* 1975, 15: 182-190.
- 22 *Chang LJ, Dienstag J, et al:* Detection of antibodies against hepatitis B virus polymerase antigen in hepatitis B virus-infected patients. *Hepatology* 1989, 10: 332-335.
- 23 *Chang P, Schrandt-van Meer AM, Van-Dorp WT, Van-Leer E:* Effective intracutaneous versus intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6: 524.

- 24 **Chiaramonte S, Tagger A, et al:** Prevention of viral hepatitis in dialysis units: Isolation and technical management of dialysis. *Nephron* 1992, 61: 287-290.
- 25 **Consolo F and Freni MA:** Nosography and immunopathogenesis of viral hepatitis. *Nephron* 1992, 61: 251-255.
- 26 **Crosnier J, Jungers P, et al:** Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: I. Medical staff. *The Lancet* 1981, 1: 455-459.
- 27 **Crosnier J, Jungers P, et al:** Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: II. Haemodialysis patients. *The Lancet* 1981, 1: 797-800.
- 28 **De Graeff PA, Dankert J, et al:** Immune response to two different hepatitis B vaccines in haemodialysis patients: A 2-year follow-up. *Nephron* 1985, 40: 155-160.
- 29 **De Groote JJ:** Therapeutic measures after hepatitis B virus infection: post-exposure prophylaxis. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 33-39.
- 30 **Denis F, Mounier M, Hessel L, et al:** Hepatitis B vaccination in the elderly. *J Infect Dis* 1984, 149: 1019.
- 31 **Dentico P, Volpe A, et al:** Immunogenicity and efficacy of anti-hepatitis B vaccines in hemodialysis patients. *Nephron* 1962, 61: 324-325.
- 32 **Desmyter J, De Groote G, Colaert J, et al:** Efficacy of heat-inactivated hepatitis B vaccine in haemodialysis patients and staff. Double-blind placebo-controlled trial. *The Lancet* 1983, II: 1323-1328.
- 33 **Dobbelstein H:** Immune system in uremia. *Nephron* 1976, 17: 409-414.
- 34 **Doct D, Cipolloni PA, et al:** Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: A two year follow-up. *Nephron* 1992, 61: 352-354.
- 35 **Donati D, Gastaldi L:** Controlled trial of thymopentin in hemodialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccination. *Nephron* 1988, 50: 133-136.

- 36 *Dreesman GR, Sanchez Y, Ionescu-Matiu Y, et al:* Production of antibody to hepatitis B surface antigen by single inoculation of uncoupled synthetic HBsAg peptides. *Nature* 1982, 295: 158-160.
- 37 *Dumann H, Meuer S, et al:* Hepatitis B vaccination and interleukin 2 receptor expression in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990, 38: 1164-1168.
- 38 *Editorial:* Costs and benefits of hepatitis B vaccination. *The Lancet* 1982, II: 1195-1196.
- 39 *Ervo R, Faletti P, Magni S, Cavatorta F:* Evaluation of treatments for the vaccination against hepatitis B and Thymopentine. *Nephron* 1992, 61: 371-372.
- 40 *Fanelli V, Sanna G, Solinas A:* Expectation of impaired response to recombinant hepatitis B vaccination. *Nephron* 1992, 61: 293-296.
- 41 *Faranna P, Cozzi G, Belloni M, Pedrini L:* Immunization and vaccination protocol in hemodialysis patients with naturally acquired hepatitis B antibody. *Nephron* 1992, 61: 311-312.
- 42 *Feitelson MA:* Products of the "X" gene in hepatitis B and related viruses. *Hepatology* 1986, 6: 191-198.
- 43 *Francis DP, Hadler SC, et al:* The prevention of hepatitis B with vaccine. *Ann Intern Med* 1982, 97: 362-366.
- 44 *Franco E, Olivadese A, et al:* Control of hepatitis B virus infection in dialysis units in Latium, Italy. *Nephron* 1992, 61: 329-331.
- 45 *Friedman EA, Thomson GE:* Hepatitis complicating chronic hemodialysis. *The Lancet* 1966, 2: 675-678.
- 46 *Gahl GM, Hess G, et al:* Hepatitis B virus markers in 97 long-term hemodialysis patients. *Nephron* 1979, 24: 58-63.
- 47 *Garibaldi RA, Forrest JN, et al:* Hemodialysis-associated hepatitis. *J Am Med Acad* 1973, 225: 384-389.
- 48 *Girndt M, Pietsch M, Köhler H:* Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination patients with chronic renal failure. *Am J Kidney D* 1995, 26: 454-460.

- 49 **Gocke DJ and Kavey NB:** Hepatitis antigen. *The Lancet* 1969, 1: 1055-1059.
- 50 **Goldblum SE, Reed WP:** Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1980, 93: 597-613.
- 51 **Goudeau A, Denis F, et al:** Comparative multicentre study of the immunogenicity of different hepatitis B vaccines in healthy volunteers. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 125-128.
- 52 **Grady GF, Chalmers TC, et al:** Risk of post-transfusion viral hepatitis. *N Engl J Med* 1964, 271 (7): 337-342.
- 53 **Hauser P, Voet P, et al:** Immunological properties of recombinant HBsAg produced in yeast. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 83-91.
- 54 **Heermann KH, Goldmann V, et al:** Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre-S sequence. *J Virol* 1984, 52: 396-402.
- 55 **Hollinger B:** Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, Booster dose, Guidelines and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989, 87 (suppl 3A): 36S-41S.
- 56 **Hollinger FB, Troisi C, Pepe P:** Anti-HBs response to vaccination with a human hepatitis B vaccine made by recombinant DNA technology in yeast. *J Infect Dis* 1986, 153: 156-159.
- 57 **Hoofnagle JH, Gerety RJ, et al:** Subtyping of hepatitis B surface antigen and antibody to radioimmunoassay. *Gastroenterology* 1977, 72: 290-296.
- 58 **Horowitz MM, Ershler WB, McKinney WP, Battiola RJ:** Duration of immunity after hepatitis B vaccination: efficacy of low-dose booster vaccine. *Ann Intern Med* 1988, 108: 185-189.
- 59 **Immunization Practices Advisory Committee:** Recommendations for protection against viral hepatitis. *Ann Intern Med* 1985, 103: 391-402.
- 60 **Irving WL, Alder M, Kurtz JB, Juel-Jensen B:** Intradermal vaccination against hepatitis B. *Lancet* 1986, II: 1340.

- 61 *Irving WL, Parson AJ, et al:* Intradermal hepatitis B vaccine. *The Lancet* 1987, 2: 561.
- 62 *Jacobson IM and Dienstag JL:* Viral hepatitis vaccines. *Annual Rev Med* 1985, 36: 241-261.
- 63 *Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F, Zachoval R:* Hepatitis B vaccination how long does protection last?. *The Lancet* 1984, 2: 458.
- 64 *Jilg W, Schmidt M, Weinel B, et al:* Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients. *J Hepatol* 1986, 3: 190-195.
- 65 *Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F:* Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 1988, 6: 201-207.
- 66 *Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F:* Decline of anti-HBs after hepatitis B vaccination and timing of revaccination. *The Lancet* 1990, 1: 1734.
- 67 *Johnson RJ, Couser WG:* Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney International* 1990, 37: 663-676.
- 68 *Jones PO, Goldsmith MJ, Wright FK, Roberts C, Watson DC:* Viral hepatitis a staff hazard in dialysis units. *The Lancet* 1967, 1: 835-840.
- 69 *Jönsson B:* Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 27-32.
- 70 *Just M, Berger R and Just V:* Reactogenicity and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine compared with a plasma-derived vaccine in young adults. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 121-123.
- 71 *Kane MA, Alter MJ, et al:* Hepatitis B infection in the United States. *Am J Med* 1989, 87 (suppl 3A): 11S-13S.
- 72 *Köhler H, Arnold W, et al:* Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. *Kidney Int* 1984, 25: 124-128.
- 73 *Krugman S, Holley HP, et al:* Immunogenic effect of inactivated hepatitis B vaccine: comparison of 20 µg and 40 µg doses. *J Med Virol* 1981, 8: 119-121.

- 74 Kurz P, Köhler H, et al: Impaired cellular immune response in chronic renal failure: evidence for a T cell defect. *Kidney Int* 1986, 29: 1209-1214.
- 75 La Brecque DR, Muhs JM, et al: The risk of hepatitis B transmission from health care workers to patients in a hospital setting: A prospective study. *Hepatology* 1986, 6: 205-208.
- 76 Laplanche A, Couroucé AM, et al: Timing of hepatitis B revaccination in healthy adults. *The Lancet* 1987, 1: 1206-1207.
- 77 Laplanche A, Couroucé AM, et al: Responses to hepatitis B vaccine. *The Lancet* 1982, 1: 222.
- 78 Levene C and Blumberg B: Additional specificities of Australian antigen and possible identification of hepatitis carriers. *Nature* 1969, 221: 195-196.
- 79 Lombardi M, Pizzarelli F, Righi M, et al: Hepatitis B vaccination in dialysis patients and nutritional status. *Nephron* 1992, 61: 266-269.
- 80 London WT, DiFiglia M, Sutnick AL, et al: An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit. *N Engl J Med* 1969, 281: 571-578.
- 81 London WT, Drew JS, et al: Host responses to hepatitis B infection in patients in a chronic hemodialysis unit. *Kidney Int* 1977, 12: 51-58.
- 82 Marangi AL, Giordano R, et al: A successful two-step integrated protocol of anti-HBV vaccination in chronic uremia. *Nephron* 1992, 61: 331-332.
- 83 Marangi AL, Giordano R, et al: Hepatitis B virus infection in chronic uremia: long-term follow-up of a two-step integrated protocol of vaccination. *Am J Kidney Dis* 1994, 23: 537-542.
- 84 Marmion BP and Tonkin RW: Control of hepatitis B in dialysis units. *Br Med Bull* 1972, 28: 169-179.
- 85 Matsuda K and Ohori H: Immunochemical characteristics of hepatitis Be antigen subspecificities Hbe Ag/1 and Hbe Ag/2. *J Immunology* 1988, 141 (5): 1709-1713.
- 86 Maupas P, Goudeau A, et al: Immunization against hepatitis B in man. *Lancet* 1976, 1: 1367-1370.

- 87 *Mazzoni A, Innocenti M, Consaga M*: Retrospective study on the prevalence of B and Non-A-Non-B hepatitis in a dialysis unit: 17 year follow-up. *Nephron* 1992, 61: 316-317.
- 88 *Mc Collum RW and Zuckerman AJ*: Viral hepatitis: Report on a WHO informal consultation. *J Med Virol* 1981, 8: 1-29.
- 89 *McQuillan G, Townsend R, et al*: Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in the States Unites. *Am J Med* 1989, 87 (suppl 3A): 5S-10S.
- 90 *Melappioni M, Baldassari M et al*: Use of immunomodulators (Thymopentine) in hepatitis B vaccine in elderly patients undergoing chronic hemodialysis. *Nepron* 1992, 61: 358-360.
- 91 *Melnick JI, Dreesman GR and Hollinger FB*: Approaching the control of viral hepatitis type B. *J Infect Dis* 1976, 133: 210-229.
- 92 *Miller K, Mulligan M, et al*: Intradermal hepatitis B virus vaccine, immunogenicity and side-effects in adults. *The Lancet* 1983, 2: 1454-1456.
- 93 *Mitoli VA, Balestra E, Bibiano L, et al*: Epidemiology of viral hepatitis in dialysis centers: A national survey. *Nephron* 1992, 61: 278-283.
- 94 *Mirick GS, Ward R et al*: Modification of post-transfusion hepatitis by gamma globulin. *N Engl J Med* 1965, 273 (2): 59-65.
- 95 *Mulley AG, Silverstein MD, Dienstag JL*: Indications for use of hepatitis B vaccine, based on cost-effectiveness analysis *N Engl J Med*. 1982, 307: 644-652.
- 96 *Nagafuchi S, Kashiwagi S*: Reversal by intradermal hepatitis B vaccination of unresponsiveness to HBsAg. *The Lancet* 1987, 2: 1522-1523.
- 97 *Nico L, Henk W, et al*: Immune response to a heat-inactivated hepatitis B vaccine in patients undergoing hemodialysis: Enhancement of the response by increasing the dose of hepatitis B surface antigen from 3 to 27 μ g. *Arch Intern Med* 1985, 145: 305-309.
- 98 *Nowicki MJ, Tong MJ, Nair PV and Stevenson D*: Impaired antibody synthesis in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 1986, 6: 180-185.

99 **Nowicki MJ, Tong MJ, Bohman RE:** Alterations in the immune response of nonresponders to the hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 1985, 152: 1245-1248.

100 **Ono K, Kashiwagi S:** Complete seroconversion by low-dose intradermal injection of recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1991, 58: 47-51.

101 **Osterholm MT, Garayalde SM:** Clinical viral hepatitis B among Minnesota Hospital personnel. *J Am Med Acad* 1985, 254 (22): 3207-3212.

102 **Paska MT, Bartholomew WR, Beam TR:** Long-term evaluation of hepatitis B vaccine (heptavax-B) in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1988, 11: 326-331.

103 **Pêtre J, Van-Wijnendaele JM, et al:** Development of a hepatitis B vaccine from transformed yeast cells. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 73-81.

104 **Pfaff E, Salfeld J, et al:** Synthesis of the X protein of hepatitis B virus in vitro and detection of anti-X antibodies in human sera. *Virology* 1987, 158: 456-460.

105 **Polakoff S, Cossart YE, Tillet HE:** Hepatitis in dialysis units in the United Kingdom. *Br Med J* 1972, 3:94-99.

106 **Prince AM:** Relation of Australia and SH antigens. *The Lancet* 1968, 2: 462-463.

107 **Public Health Laboratory Service Survey:** Hepatitis B in retreat from dialysis units in United Kingdom in 1973. *Br Med J* 1976, 1: 1579-1581.

108 **Rapicetta M:** Hepatitis B vaccination in dialysis centers: Advantages and limits. *Nephron* 1992, 61: 284-287.

109 **Rawer P, Willems WR, et al:** Seroconversion rate, hepatitis B vaccination, hemodialysis and zinc supplementation. *Kidney Int* 1987, 32 (suppl 22): 149-152.

110 **Redfield RR, Innis BL, et al:** Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine. A cost reduction strategy. *J Am Med Assoc* 1985, 254: 3203-3206.

- 111 *Ribot S, Rothstein M et al:* Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1979, 139: 178-180.
- 112 *Robinson WS:* The genome of hepatitis B virus. *Annual Rev Microbiol* 1977, 31: 357-377.
- 113 *Safary A, and André FE:* Clinical development of new recombinant DNA hepatitis B vaccine. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 105-107.
- 114 *Sapio C, Bonifati A, Confessore A, et al:* Primary prevention: HBV vaccination in hemodialysis unit. *Nephron* 1992, 61:360-361.
- 115 *Scalise G, Corbelli G:* Viral Hepatitis: Modern aspects of clinical diagnosis. *Nephron* 1992, 61: 255-258.
- 116 *Schelermann N, Gsemann KM, Kreuzfelder E and Paar O:* Effects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in healthy adults. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 115-119.
- 117 *Seeff LB, Koff R:* Passive and active immunoprophylaxis of hepatitis B. *Gastroenterology* 1984, 86:958-965.
- 118 *Seeff LB, Hoofnagle JM:* Immunoprophylaxis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 1979, 77:161-170.
- 119 *Senivita P and Chouraqut D:* Hepatitis B (HB) intradermal vaccination in dialysis patients long-term survey. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6: 562.
- 120 *Shafritz DA, and Lieberman HM:* The molecular biology of hepatitis B virus. *Annual Rev Med* 1984, 35: 219-232.
- 121 *Sherlock S:* The natural history of hepatitis B. *Postgrad Med J* 1987, 63: 7-11.
- 122 *Skelly J, Howard C, Zuckerman AJ:* Hepatitis B polypeptide vaccine preparation in micelle form. *Nature* 1981, 290: 51-54.
- 123 *Snydman DR, Bryan JA and Hanson B:* Hemodialysis-associated hepatitis in the United States in 1972. *J Infect Dis* 1975, 132: 109-113.

- 124 *Snydman DR, Bryan JA and Dixon RE:* Prevention of nosocomial viral hepatitis type B (Hepatitis B). *Ann Intern Med* 1975, 83: 838-845.
- 125 *Snydman DR, Bryan JA Macon EJ and Gregg MB:* Hemodialysis-associated hepatitis: Report of a epidemic with further evidence on mechanisms of transmission. *Am J Epidemiol* 1976, 5: 563-570.
- 126 *Snydman DR, Bryan JA, et al:* Transmission of hepatitis B associated with hemodialysis: Role of malfunction (blood leaks) in dialysis machines. *J Infect Dis* 1976, 134: 562-570.
- 127 *Snydman DR, Bregman D, Bryan JA:* Hemodialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis* 1977, 135: 687-691.
- 128 *Stevens CE, Szmuness W, et al:* Hepatitis B vaccine immune responses in hemodialysis patients. *The Lancet* 1980, II: 1211-1213.
- 129 *Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, et al:* Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984, 311: 496-501.
- 130 *Strickler AC, Kibsey PC, Vellend H:* Seroconversion rates with hepatitis B vaccine. *Ann Intern Med* 1984, 101: 564.
- 131 *Szmuness W, Prince AM, Grady GF, et al:* Hepatitis B infection: a point-prevalence study in 15 US hemodialysis centers. *J Am Med Assoc* 1974, 227: 901-906.
- 132 *Szmuness W:* Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *New Engl J Med* 1980, 303:833-841.
- 133 *Szmuness W, Stevens CE, et al:* The immune response of healthy adults to a reduced dose of hepatitis B vaccine. *J Med Virol* 1981, 8: 123-129.
- 134 *Szmuness W, Stevens CE, et al:* Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units. Efficacy and subtype cross-protection. *New Engl J Med* 1982, 307:1481-1486.
- 135 *Szmuness W, Stevens CE, Zang EA:* A controlled clinical trial of the efficacy of hepatitis B vaccine (Heptavax-B): a final report. *Hepatology* 1981, 1: 377-385.

- 136 *Takahashi Y, Akahane T, et al:* Demonstration of hepatitis Be antigen in the core of Dane particles. *J Immunol* 1979, 122 (1): 275-279.
- 137 *Theilmann L:* Detection of pre-S1 proteins in serum and liver of HBsAg positive patients: a new marker for hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1986, 6:186-190.
- 138 *Tiollais P, Pourcel Ch, Dejean A:* The hepatitis B virus. *Nature* 1985, 317: 489-495.
- 139 *Turner CG, White GB:* SH antigen in haemodialysis-associated hepatitis. *The Lancet* 1969, 2: 121-124.
- 140 *Ukena T, Esber H, et al:* Site of injection and response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1985, 313: 579-580.
- 141 *Van Geelen JA, Schalm SW, et al:* Immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1987, 45: 216-218.
- 142 *Waite N, Thomson L, Semple J, Goldstein M:* Increase of hepatitis B (HB) antibody titre (ABT) by repetitive administration of intradermal (id) HB vaccine in chronic hemodialysis patients (chp). *J Am Soc Nephrol* 1992, 3: 402-406.
- 143 *Watt N, Thomson L, et al:* A successful intradermal hepatitis B vaccination in unresponsiveness patients. *J Am Soc Nephrol* 1995, 5: 1930-1934.
- 144 *Walz G, Kunzendorf U, Haller H, et al:* Factors influencing the response to hepatitis B vaccination of hemodialysis patients. *Nephron* 1989, 51: 474-477.
- 145 *Ware AJ, Gorder NL, Gurian LE, et al:* Value of screening for markers of hepatitis in dialysis units. *Hepatology* 1983, 3: 513-518.
- 146 *Waters JA, Pignatelli M, et al:* The immune response to hepatitis B virus. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 51-56.
- 147 *Wiedermann G, Ambrosch F, Kremsner P, et al:* Reactogenicity and immunogenicity of different lots of a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Postgrad Med J* 1987, 63 (suppl 2): 109-113.

148 Workshop Report: Immunisation against hepatitis B. *The Lancet* 1988, 1: 875-876.

149 Yamada EI, Ishida N, Ohori H: Comparison of the antigenicity and protein composition of hepatitis B virus "e" antigen subtypes HBcAg/1 and HBcAg/2. *J Gen Virol* 1983, 4: 895-903.

150 Zoulek G, Lorbeer B, Jilg W and Deinhardt F: Evaluation of a reduced dose of hepatitis B vaccine administered intradermally. *J Med Virol* 1984, 14: 27-32.

151 Zuckerman AJ: Appraisal of intradermal immunisation against hepatitis B. *The Lancet* 1987, 1: 435-436.

152 Zderrick JB, Buchner BK, et al: Response to hepatitis B vaccine in Canadian dental students. *The Lancet* 1982, 1: 223.

ABREVIATURAS.

Anti-HBs:	Anticuerpo contra el antígeno de la superficie del virus de hepatitis B.
Anti-HBc:	Anticuerpo contra el antígeno core o central del virus de hepatitis B.
Anti-HBe:	Anticuerpo contra el antígeno "e" del virus de hepatitis B.
Anti-VHC	Anticuerpo contra el virus de hepatitis C.
Anti-VHD	Anticuerpo contra el virus de hepatitis delta.
AuAg:	Antígeno Australia.
HSAg:	Antígeno de la hepatitis sérica o no infecciosa.
HBsAg:	Antígeno de la superficie del virus de hepatitis B.
HBcAg:	Antígeno del centro o core del virus de hepatitis B.
HBeAg:	Antígeno "e" del virus de hepatitis B.
VHB:	Virus de hepatitis B.
HCP:	Hepatitis crónica persistente.
HCA:	Hepatitis crónica activa.
ID:	Intradérmico.
IM:	Intramuscular.
PCR:	Reacción de cadena de polimerasa.
VHD:	Virus de hepatitis delta.

IRC:	Insuficiencia renal crónica.
IgHB:	Gamaglobulina específica para hepatitis B.
PHSA	Polimerasa de la albúmina sérica humana..
VR	Vacuna recombinante derivada de levadura.
VDP	Vacuna derivada de plasma.
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana.

**ESTA TIENE SU PÉRE
SALUD DE LA BIBLIOTECA**

INDICE.

INTRODUCCION	01
MARCO TEORICO	02
HEPATITIS B	02
CARACTERISTICAS DEL VHB	03
EPIDEMIOLOGIA	08
HEPATITIS B EN HEMODIALISIS	09
INMUNOPROFILAXIS CONTRA HEPATITIS B	12
VACUNA DERIVADA DE PLASMA	13
VACUNA DE INGENIERIA GENETICA	16
INMUNIDAD EN IRC Y HEMODIALISIS	17
ALTERACIONES EN LA INMUNIDAD EN HEMODIALISIS	17
FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA	
INMUNE A LA VACUNA	18
NUEVAS ESTRATEGIAS DE INMUNIZACION	19
OBJETIVO	21
MATERIALES Y METODOS	22
RESULTADOS	24
DISCUSION	30
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35
ABREVIATURAS UTILIZADAS	48
INDICE	50